

Contenido	
ACTA No. 02 DE 2025 Cuarta parte	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	2
3.1 MOLÉCULAS NUEVAS.....	3
3.1.1 Medicamentos de síntesis química.....	3
3.1.1.1 PAXLOVID® 150mg /100mg tabletas recubiertas.....	3
3.1.1.2 SCEMBLIX® 20 mg tabletas recubiertas	5
3.1.1.3 ABCITO® 40 mg tabletas recubiertas.....	20
3.1.1.4 PEMAZYRE® 4.5 mg	27
3.1.1.5 PEMAZYRE® 9.0 mg	30
3.1.1.6 PEMAZYRE® 13.5 mg	33
3.1.1.7 SOTYKTU® tabletas recubiertas	36
3.1.1.8 ORLADEYO® 150mg	51
3.1.1.9 LONSURF 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película	58
3.1.1.10 LONSURF 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película	79
3.1.1.11 DROVELIS TABLETAS RECUBIERTAS	100
3.1.1.12 RETSEVMO® 40mg.....	122
3.1.1.13. RAXONE® 150mg TABLETAS RECUBIERTAS.....	149
3.1.2 Medicamentos biológicos	150
3.1.2.1 MINJUVI® 200mg.....	150
3.1.2.2 VOXZOGO 0,8 mg/mL.....	152
3.1.2.3 VOXZOGO 2.0 mg/mL.....	154
3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo) ...	156
3.2.1 LICAR® 150 mg	156
3.2.2. LICAR® 440 mg	178
3.2.3 ATENFE®	200
3.2.4 PEGISTRIM®.....	243

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 02 DE 2025 Cuarta parte

**SESIÓN ORDINARIA DEL 17, 18, 19, 20, 21, 24 Y 25 DE FEBRERO DE 2025
PRIORIZADOS TRIBUNAL DE CUNDINAMARCA - PARTE 8 primera parte**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis química

3.1.1.1 PAXLOVID® 150mg /100mg tabletas recubiertas

Expediente : 20240879
Radicado : 20221251876 / 20241079300
Fecha : 04/04/2024
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Nirmatrelvir +100 mg de Ritonavir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones:

Paxlovid es un medicamento indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada en pacientes adultos y adolescentes (12 años y mayores con un peso de al menos 40 kg) con resultados positivos del análisis viral directo del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y que se encuentran en alto riesgo de progresión a COVID-19 severa, incluida la hospitalización o la muerte.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002199 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 numeral 3.1.1.6. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación del siguiente punto para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LL-PLD_Col_CDS_7.0_22Ago2022_v2 allegado mediante respuesta auto 20241079300
- IPP Versión LLD_Col_CDS_7.0_22Ago2022_v2 allegado mediante respuesta auto 20241079300

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221251876 / 20241079300 se presenta respuesta al Auto No. 2024002199 emitido con base en concepto del Acta No. 14 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6., para la asociación nirmatrelvir/ritonavir 150 mg /100 mg tabletas recubiertas (Paxlovid®) en la que se recomendó solicitar al interesado explicar la relevancia clínica del efecto de nirmatrelvir + ritonavir en los pacientes de alto riesgo con Covid-19 que son seropositivos para el mismo.

En la respuesta, el interesado manifiesta que el estudio EPIC-HR evidencia eficacia similar para disminuir riesgo de hospitalización o muerte de la asociación de nirmatrelvir/ritonavir en pacientes no vacunados seropositivos y seronegativos y presenta 13 publicaciones de estudios de “mundo real” para diferentes subvariantes, incluidas algunas omicrón. Anexa referencias de respaldo.

Sobre la resistencia viral informa los hallazgos en cultivos celulares y ensayos bioquímicos que sugieren algunas mutaciones de la proteína principal (Mpro) potencialmente asociadas con resistencia, informa que, si bien el tratamiento con nirmetravir/ritonavir incrementa el surgimiento de mutaciones de la Mpro, las mutaciones surgidas en pacientes tratados con el antiviral no han estado asociadas con hospitalización y que se desconoce la importancia clínica de este hallazgo, que tienen un sistema de monitoreo de resistencia y que a la fecha solo se ha identificado un caso de resistencia en un paciente que recibió tratamiento prolongado.

La Sala encuentra que evidencia de moderada certeza (estudio EPIC-HR), realizado en medio de la pandemia, informa que en adultos con alto riesgo de complicaciones no vacunados contra Covid-19, la administración de nirmetravir/ritonavir en los primeros 5 días de inicio de síntomas de Covid-19 a pacientes que no requieren suplencia de oxígeno y cuya infección fue confirmada virológicamente, disminuye el riesgo de hospitalización y muerte en los siguientes 28 días. En pacientes no vacunados seropositivos el efecto en términos relativos parece similar (RR 87,8% vs 85,7%), pero en términos absolutos es de relevancia clínica discutible (RAR en no vacunados seronegativos 9,79%, NNT 10,21; RAR en seropositivos 1,5%; NNT 66,66).

Datos de “mundo real” sugieren efectividad con RRR entre 40 y 80% que parece de mayor magnitud en mayores de 60 años, no vacunados, con varios factores de riesgo y para las variantes virales iniciales.

Dado el actual momento de pospandemia, con alta tasa de vacunación primaria y natural y nuevas variantes virales circulantes no parece claro el beneficio para los pacientes de la indicación solicitada, ni cual subgrupo es el que se podría realmente beneficiar.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.1.2 SCEMBLIX® 20 mg tabletas recubiertas

Expediente : 20241886
Radicado : 20221262107 / 20231182384 / 20241142305
Fecha : 11/06/2024
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 21,62 mg de asciminib clorhidrato equivalente a 20 mg de asciminib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Scemblix está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
Leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) tratados previamente con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024005248 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 Numeral 3.1.1.8 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto e IPP (NPI) Ref. No. 2023-PSB/GLC-1394-s de fecha de distribución del 18 de diciembre de 2023, corregido el 31 de enero de 2024 allegados mediante respuesta auto bajo radicado 20241142305
- Declaración Sucinta (NSS) Ref. No. 2023-PSB/GLC-1394-s de fecha de distribución del 18 de diciembre de 2023, corregido el 31 de enero de 2024 allegada mediante respuesta auto bajo radicado 20241142305

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega respuesta a los requerimientos del Auto No. 2024005248 emitidos mediante Acta No. 14 de 2023, 3.1.1.8 SEMNNIMB.

Como soporte el interesado argumenta que en el estudio fase 3 ASCEMBL comparó en forma prospectiva la eficacia y seguridad de asciminib en comparación con bosutinib, en pacientes que habían recibido dos o más líneas de tratamiento. El objetivo primario del estudio fue evaluar si asciminib era superior a bosutinib, utilizando la tasa de Respuesta Molecular Mayor (RMM: BCR-ABL1IS $\leq 0,1\%$) como criterio de respuesta primario en la semana 24 para lo cual los pacientes debían tener una BCR-ABL1IS $\leq 0,1\%$ y no debían haber cumplido ningún criterio de falla del tratamiento antes de esta semana. La correlación entre RMM y desenlaces duros como SG según el interesado es que es una respuesta más completa, que se alcanza relativamente rápido en el curso del tratamiento y que se define como la detección de una relación menor o igual a 0.1% BCR/ABL1 en escala internacional estandarizada (equivalente a una reducción de 3 logaritmos desde 100% del nivel basal) para pacientes recién diagnosticados.

Hay información que indica que la RMM se relaciona con supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Este puede ser un desenlace a considerar como subrogado de supervivencia a largo plazo, para una enfermedad como la LMC, donde demostrar cambios en supervivencia puede tomar muchos años. La RMM es un buen subrogado de un tratamiento exitoso en LMC, ya que se ha demostrado su asociación con mejores desenlaces a largo plazo, como supervivencia global (SG) y SLE.

Adicionalmente el interesado complementa la respuesta con los siguientes hallazgos:

- La RMM fue el desenlace más frecuentemente reportado; esta es una forma más sensible y conveniente de medir la enfermedad residual que el estudio citogenético convencional (cariotipo).
- 11 estudios clínicos que proveen datos de la asociación entre RCyC y/o RMM y la supervivencia. El análisis mostró que los pacientes que logran RCyC a los 12 meses de tratamiento logran mejor SLP y SG a 7 años que los que no logran esta meta (97 vs 69.6% y 97 vs 82.5% respectivamente)
- Múltiples estudios han mostrado como una vez se logra la RMM el riesgo de progresión a una fase acelerada o crisis blástica es mínima. Además, la RMM se asocia con lograr respuestas más profundas y ventajas significativas en la SLP.
- La evidencia que respalda a la RMS como marcador de sobrevida proviene de un estudio alemán sobre LMC en fase IV, en donde la RMS a 12 meses se asoció con una mejor SLP (99% frente a 95%) y SG (99% frente a 95%) a 10 años
- La RMS se utiliza ampliamente como marcador indirecto de sobrevida en la asistencia de los pacientes y en los ensayos clínicos, está respaldada por las directrices contra el cáncer de la EMA.
- la consecución de una RMS (niveles de BCR-ABL1 IS $\leq 0,1\%$ a los 12 meses [semana 48 de tratamiento]) predice una supervivencia específica de la LMC cercana al 100% y se asocia con una probabilidad muy baja de progresión de la enfermedad.
- La detección y la vigilancia de la LMR se han convertido en el tratamiento de referencia en pacientes con LMC; la consecución de la RMS se ha convertido en un objetivo consensuado del tratamiento de la LMC para FDA.

En cuanto al análisis de calidad de vida el interesado menciona que los resultados se habían enviado en el informe del estudio clínico CABL001A2301 (ASCEMBL) [Study A2301 96 Week Update-Section 9.5.5].

Los síntomas de la LMC y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes permanecieron estables durante 48 semanas de tratamiento con asciminib, con una tendencia general hacia la disminución de la gravedad de los síntomas de la LMC, en particular la fatiga y la mejora de la CVRS. Se observó un aumento clínicamente significativo de la gravedad de la diarrea en pacientes tratados con bosutinib en comparación con asciminib (Réa et al. 2023).

Los desenlaces percibidos por los pacientes se evaluaron como criterio de valoración exploratorio mediante el cuestionario básico de inventario de síntomas del M.D. Anderson: leucemia mieloide crónica (MDASI-CML), la impresión global del cambio por parte del paciente (PGIC) y el cuestionario de alteración de la actividad y productividad laboral (WPAI) junto con los cuestionarios EQ-5D-5L.

La Sala encuentra que el interesado complementa la información farmacológica de la IPP en lo atinente a las reacciones adversas asociadas a asciminib: toxicidad pancreática, prolongación del intervalo QT, hipertensión y alteraciones de laboratorio relacionadas con lipasas y riesgo de reactivación de hepatitis B. Asimismo, el interesado aclara que en el apartado «Advertencias y precauciones» de la ficha técnica se incluye información adecuada sobre los eventos adversos, incluidos los de toxicidad pancreática, prolongación del QT, hipertensión y reactivación de hepatitis B.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 21,62 mg de asciminib clorhidrato equivalente a 20 mg de asciminib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Scemblix está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:
Leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) tratados previamente con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas.

Contraindicaciones:

Scemblix está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al asciminib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión

Se ha descrito trombocitopenia, neutropenia y anemia en pacientes tratados con Scemblix. Se notificaron trombocitopenia y neutropenia severas (de grado 3 o 4 de los CTCAE) durante el tratamiento con Scemblix. Por lo general, la mielosupresión fue reversible y controlable mediante la suspensión provisional de la administración de Scemblix. Se deben realizar hemogramas completos cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, cada mes o cuando esté clínicamente indicado. Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de mielosupresión.

En función de la severidad de la trombocitopenia y/o neutropenia, se deberá reducir la dosis o interrumpir de manera temporal o definitiva la administración de Scemblix, según se describe en la Tabla 2.

Toxicidad pancreática

Se produjo pancreatitis en 9 de los 356 (2,5%) pacientes que recibieron Scemblix, y 4 (1,1%) pacientes presentaron reacciones de grado 3. Todas estas reacciones se registraron en el estudio de fase I (X2101). De los 9 pacientes con pancreatitis, 2 (0,6%) suspendieron definitivamente el tratamiento con Scemblix, mientras que en 5 (1,4%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa. Se produjo una elevación asintomática de los valores séricos de lipasa y amilasa en 82 de los 356 (23%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 37 pacientes (10,4%) y de grado 4 en 9 (2,5%). De los 82 pacientes con elevación de las enzimas pancreáticas, en 8 (2,2%) pacientes se suspendió definitivamente la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Las concentraciones séricas de lipasa y amilasa deben evaluarse cada mes durante el tratamiento con Scemblix, o cuando esté clínicamente indicado. Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad pancreática. En los pacientes con antecedentes de pancreatitis deben realizarse controles más frecuentes. Si la elevación de las concentraciones séricas de lipasa y amilasa se acompaña de síntomas abdominales, el tratamiento deberá interrumpirse de manera temporal y se valorará la realización de las pruebas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis.

En función de la severidad de la elevación de las concentraciones séricas de lipasa y amilasa, se deberá reducir la dosis o interrumpir de manera temporal o definitiva la administración de Scemblix, según se describe en la Tabla 2.

Prolongación del intervalo QT

El intervalo QT prolongado en el electrocardiograma se produjo en 4 de los 356 (1,1%) pacientes que recibieron Scemblix. En el estudio clínico ASCEMBL, un paciente presentó un intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) prolongado superior a 500 ms, con un aumento del QTcF superior a 60 ms con respecto al valor inicial, y un paciente presentó un intervalo QTcF prolongado con un aumento del QTcF superior a 60 ms con respecto al valor inicial.

Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con Scemblix, y mantener la vigilancia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. La hipopotasemia y la hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Scemblix y la vigilancia debe mantenerse durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Se debe tener precaución al administrar Scemblix junto con medicamentos con riesgo conocido de provocar taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

Hipertensión arterial

Se produjo hipertensión en 74 de los 356 (20,8%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 39 pacientes (11%) y de grado 4 en 1 (0,3%). Entre los pacientes con hipertensión de grado ≥ 3 , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio del evento fue de 29,21 semanas (intervalo: de 0,14 a 365 semanas). De los 74 pacientes con hipertensión, en 3 (0,8%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

La hipertensión debe vigilarse y controlarse con antihipertensores habituales durante el tratamiento con Scemblix, según esté clínicamente indicado.

Hipersensibilidad

Se produjeron eventos de hipersensibilidad en 119 de los 356 (33,4%) pacientes que recibieron Scemblix, y en 6 (1,7%) de estos pacientes se notificaron eventos de grado ≥ 3 . Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad e instaurar el tratamiento adecuado, según esté clínicamente indicado.

Reactivación de hepatitis B

Se ha descrito la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos del virus tras la administración de otros inhibidores de tirosina-cinasas (ITC) BCR-ABL1. Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de la infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con Scemblix. Se debe vigilar atentamente a los portadores del VHB que precisen tratamiento con Scemblix a fin de detectar los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de haberlo finalizado.

Toxicidad embrionofetal

Los resultados de los estudios con animales indican que Scemblix puede ser dañino para el feto cuando se administra a una embarazada. Se debe advertir a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear del posible riesgo para el feto en caso de que se utilice Scemblix durante el embarazo o de que la paciente se quede embarazada mientras recibe Scemblix. Se hará una prueba de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de empezar el tratamiento con Scemblix. Las mujeres sexualmente activas y con capacidad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Scemblix y hasta al menos 3 días después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico global de Scemblix se ha evaluado en 356 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica (FC) y acelerada (FA) que recibieron Scemblix en monoterapia. Se basa en la población de seguridad del estudio pivotal de fase III A2301 (ASCEMBL) (N = 156 pacientes con LMC Ph+ FC) y en el estudio de fase I X2101, en el que participaron pacientes con:

- LMC Ph+ FC (N = 115),
- LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I (N = 70),
- LMC Ph+ FA (N = 15).

La población de seguridad (N = 356) incluye pacientes tratados con Scemblix en dosis comprendidas entre 10 y 200 mg dos veces al día y entre 80 y 200 mg una vez al día. En el conjunto de datos agrupados, la mediana de duración de la exposición a Scemblix fue de 167 semanas (intervalo: de 0,1 a 439 semanas).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (incidencia $\geq 20\%$) entre los pacientes que recibieron Scemblix fueron dolor musculoesquelético (38,8%), infecciones de las vías respiratorias altas (29,5%), fatiga (28,9%), trombocitopenia (28,1%), cefalea (26,4%), artralgia (24,4%), enzimas pancreáticas elevadas (23%), diarrea (22,5%), dolor abdominal (22,2%), exantema (21,6%), hipertensión (20,8%) y náuseas (20,8%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) entre los pacientes que recibieron Scemblix fueron trombocitopenia (18,5%), neutropenia (15,7%), enzimas pancreáticas elevadas (12,9%), hipertensión (11,2%) y anemia (5,3%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 13,2% de los pacientes que recibieron Scemblix. Las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) fueron derrame pleural (2,5%), infecciones de las vías respiratorias bajas (2,2%), trombocitopenia (1,7%), pirexia (1,4%), pancreatitis (1,1%), dolor torácico no cardíaco (1,1%) y vómitos (1,1%).

El perfil toxicológico previsto de Scemblix a la dosis de 80 mg una vez al día es similar al observado con la dosis de 40 mg dos veces al día, a juzgar por el análisis de la seguridad según la exposición.

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

Las reacciones adversas procedentes de los estudios clínicos (Tabla 3) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 3 Reacciones adversas observadas con Scemblix en los estudios clínicos

Reacciones adversas	Scemblix 40 mg dos veces al día (2×d) ¹ N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez al día (1×d) ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg dos veces al día (2×d) ¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg una vez al día (1×d) ² N = 76, n (%) Grado ≥3	Scemblix población de seguridad ³ N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia ³ N = 356 Todos los grados
Infecciones e infestaciones						
Infección de las vías respiratorias altas ⁴	42 (26,9)	7 (9,2)	1 (0,6)	0	105 (29,5)	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias bajas ⁵	6 (3,8)	3 (3,9)	1 (0,6)	0	28 (7,9)	Frecuente
Influenza (gripe)	5 (3,2)	2 (2,6)	0	0	17 (4,8)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Trombocitopenia ⁶	46 (29,5)	16 (21,1)	35 (22,4)	7 (9,2)	100 (28,1)	Muy frecuente
Neutropenia ⁷	36 (23,1)	16 (21,1)	29 (18,6)	11 (14,5)	70 (19,7)	Muy frecuente
Anemia ⁸	16 (10,3)	7 (9,2)	2 (1,3)	3 (3,9)	47 (13,2)	Muy frecuente
Neutropenia febril	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	3 (0,8)	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario						
Hipersensibilidad	0	1 (1,3)	0	0	1 (0,3)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Dislipidemia ⁹	9 (5,8)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	41 (11,5)	Muy frecuente
Apetito disminuido	8 (5,1)	6 (7,9)	0	0	26 (7,3)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	30 (19,2)	12 (15,8)	3 (1,9)	0	94 (26,4)	Muy frecuente
Mareo	14 (9,0)	2 (2,6)	0	0	53 (14,9)	Muy frecuente

Trastornos oculares						
Visión borrosa	4 (2,6)	0	0	0	18 (5,1)	Frecuente
Ojo seco	3 (1,9)	2 (2,6)	0	0	21 (5,9)	Frecuente
Trastornos cardíacos						
Palpitaciones	4 (2,6)	0	0	0	17 (4,8)	Frecuente
Trastornos vasculares						
Hipertensión arterial ¹⁰	23 (14,7)	4 (5,3)	12 (7,7)	3 (3,9)	74 (20,8)	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	8 (5,1)	4 (5,3)	0	0	36 (10,1)	Muy frecuente
Tos	14 (9)	5 (6,6)	0	0	55 (15,4)	Muy frecuente
Derrame pleural	2 (1,3)	4 (5,3)	0	3 (3,9)	20 (5,6)	Frecuente
Dolor torácico no cardíaco	9 (5,8)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	32 (9)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Enzimas pancreáticas elevadas ¹¹	13 (8,3)	7 (9,2)	6 (3,8)	4 (5,3)	82 (23)	Muy frecuente

Reacciones adversas	Scemblix 40 mg dos veces al día (2×d) ¹ N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez al día (1×d) ² N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg dos veces al día (2×d) ¹ N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg una vez al día (1×d) ² N = 76, n (%) Grado ≥3	Scemblix población de seguridad ³ N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia ³ N = 356 Todos los grados
Vómitos	12 (7,7)	20 (26,3)	2 (1,3)	0	64 (18)	Muy frecuente
Diarrea	20 (12,8)	55 (72,4)	0	8 (10,5)	80 (22,5)	Muy frecuente
Náuseas	18 (11,5)	35 (46,1)	1 (0,6)	0	74 (20,8)	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹²	20 (12,8)	17 (22,4)	1 (0,6)	2 (2,6)	79 (22,2)	Muy frecuente
Pancreatitis ¹³	0	0	0	0	9 (2,5)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares						
Enzima hepática elevada ¹⁴	12 (7,7)	25 (32,9)	3 (1,9)	13 (17,1)	60 (16,9)	Muy frecuente
Bilirrubina en sangre elevada ¹⁵	5 (3,2)	1 (1,3)	0	0	18 (5,1)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción ¹⁶	24 (15,4)	19 (25)	0	4 (5,3)	77 (21,6)	Muy frecuente
Prurito	8 (5,1)	5 (6,6)	0	1 (1,3)	45 (12,6)	Muy frecuente
Urticaria	2 (1,3)	2 (2,6)	0	0	13 (3,7)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ¹⁷	33 (21,2)	13 (17,1)	2 (1,3)	1 (1,3)	138 (38,8)	Muy frecuente
Artralgia	23 (14,7)	2 (2,6)	1 (0,6)	0	87 (24,4)	Muy frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Cansancio ¹⁸	33 (21,2)	9 (11,8)	3 (1,9)	1 (1,3)	103 (28,9)	Muy frecuente
Edema ¹⁹	13 (8,3)	2 (2,6)	0	0	39 (11)	Muy frecuente
Fiebre ²⁰	6 (3,8)	7 (9,2)	2 (1,3)	1 (1,3)	38 (10,7)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias						
Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma	2 (1,3)	0	1 (0,6)	0	4 (1,1)	Frecuente
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	4 (2,6)	3 (3,9)	3 (1,9)	1 (1,3)	13 (3,7)	Frecuente

¹Mediana de duración de la exposición a Scemblix: 156 semanas (intervalo: de 0,1 a 256,3 semanas).

²Mediana de duración de la exposición al bosutinib: 30,5 semanas (intervalo: de 1 a 239,3 semanas).

³Frecuencia basada en la población de seguridad (A2301 y X2101) para las reacciones de cualquier grado notificadas con Scemblix (N = 356).

⁴El término «infección de las vías respiratorias altas» incluye: infección respiratoria de las vías altas, nasofaringitis, faringitis y rinitis; ⁵el término «infección de las vías respiratorias bajas» incluye: neumonía, bronquitis y traqueobronquitis; ⁶el término «trombocitopenia» incluye: trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido; ⁷el término «neutropenia» incluye: neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido; ⁸el término «anemia» incluye: anemia, hemoglobina disminuida y anemia normocítica.

⁹El término «dislipidemia» incluye: hipertrigliceridemia, colesterol en sangre elevado, hipercolesterolemia, triglicéridos en sangre elevados, hiperlipidemia y dislipidemia; ¹⁰el término «hipertensión arterial» incluye: hipertensión y tensión arterial aumentada; ¹¹el término «enzimas pancreáticas elevadas» incluye: lipasa elevada, amilasa elevada e hiperlipasemia; ¹²el término «dolor abdominal» incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen; ¹³el término «pancreatitis» incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda.

¹⁴El término «enzima hepática elevada» incluye: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ-glutamilttransferasa elevada, transaminasa elevada e hipertransaminasemia; ¹⁵el término «bilirrubina en sangre elevada» incluye: bilirrubina en sangre elevada, bilirrubina conjugada elevada e hiperbilirrubinemia; ¹⁶el término «erupción» incluye: erupción, erupción maculopapular y erupción pruriginosa; ¹⁷el término «dolor musculoesquelético» incluye: dolor en una extremidad, dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético y molestias musculoesqueléticas; ¹⁸el término «cansancio» incluye: fatiga y astenia; ¹⁹el término «edema» incluye: edema y edema periférico; ²⁰el término «pirexia» incluye: pirexia y temperatura corporal elevada.

Una anomalía en pruebas de laboratorio consistente en la disminución de la concentración de fosfato se produjo en el 17,9% (cualquier grado) y en el 6,4% (grado 3 o 4) de los 156 pacientes que recibieron Scemblix en dosis de 40 mg dos veces al día.

Descripción de reacciones adversas de interés

Mielosupresión

Se produjo trombocitopenia en 100 de los 356 (28,1%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 24 pacientes (6,7%) y de grado 4 en 42 (11,8%). Entre los pacientes con trombocitopenia de grado ≥3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 6,14 semanas (intervalo: de 0,14 a 64,14 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 2 semanas (IC del 95%: de 1,43 a 2 semanas). De los 100 pacientes con trombocitopenia, 9 (2,5%) suspendieron definitivamente el tratamiento con Scemblix, mientras que en 44 (12,4%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Se produjo neutropenia en 70 de los 356 (19,7%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 y 4 en 26 (7,3%) y 30 (8,4%) pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con neutropenia de grado ≥3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 6,14 semanas (intervalo: de 0,14 a 180,1 semanas) y la

13

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mediana de duración de cualquier reacción fue de 2 semanas (IC del 95%: de 1,43 a 2,14 semanas). De los 70 pacientes con neutropenia, 6 (1,7%) suspendieron definitivamente el tratamiento con Scemblix, mientras que en 33 (9,3%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Se produjo anemia en 47 de los 356 (13,2%) pacientes que recibieron Scemblix, y 19 (5,3%) de estos pacientes presentaron una reacción de grado 3. Entre los pacientes con anemia de grado ≥ 3 , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio del evento fue de 30,43 semanas (intervalo: de 0,43 a 207 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 0,86 semanas (IC del 95%: de 0,29 a 1,71 semanas). De los 47 pacientes con anemia, en 2 (0,6%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Interacciones:

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Asciminib

Inductores potentes de la CYP3A4

La administración conjunta de un inductor potente de la CYP3A4 (rifampicina) redujo el $AUC_{0-\infty}$ de asciminib en un 14,9% y aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de asciminib en un 9% en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 40 mg de Scemblix.

Los modelos farmacocinéticos fisiológicos (FCF) predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día y rifampicina reduciría el AUC_T y la $C_{m\acute{a}x}$ de asciminib en un 52% y un 23%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix e inductores potentes de la CYP3A4, como la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína o la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*), entre otros. No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas pueden resultar alteradas por el asciminib

Sustratos de la CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico

La administración conjunta de asciminib y un sustrato de la CYP3A4 (midazolam) aumentó el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam en un 28% y un 11%, respectivamente, en sujetos sanos que recibieron 40 mg de Scemblix dos veces al día.

Los modelos FCF predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día aumentaría el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam en un 24% y un 17%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix y sustratos de la CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico, como el fentanilo, el alfentanilo, la dihidroergotamina o la ergotamina, entre otros. No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustratos de la CYP2C9

La administración conjunta de asciminib con un sustrato de la CYP2C9 (warfarina) aumentó el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{máx}$ de S-warfarina en un 41% y un 8%, respectivamente, en sujetos sanos que recibieron 40 mg de Scemblix dos veces al día.

Los modelos FCF predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día aumentaría el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{máx}$ de S-warfarina en un 52% y un 4%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix y sustratos de la CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico, como la fenitoína o la warfarina. No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustratos del OATP1B, de la BCRP o de ambos transportadores

Los modelos FCF predicen que la administración conjunta de asciminib en dosis de 40 mg dos veces al día y de 80 mg una vez al día con un sustrato del OATP1B (pravastatina) aumentaría la $C_{máx}$ de la pravastatina en un 43% y un 63% y el $AUC_{0-\infty}$ en un 37% y un 51%, respectivamente.

Los modelos FCF predicen que la administración conjunta de asciminib en dosis de 40 mg dos veces al día y de 80 mg una vez al día con un sustrato del OATP1B, del CYP3A4 y de la gpP (atorvastatina) aumentaría la $C_{máx}$ de la atorvastatina en un 97% y un 143%, y el $AUC_{0-\infty}$ en un 81% y un 122%, respectivamente.

Los modelos FCF predicen que la administración conjunta de asciminib en dosis de 40 mg dos veces al día y de 80 mg una vez al día con un sustrato de la BCRP (sulfasalazina) aumentaría la $C_{máx}$ de la sulfasalazina en un 334% y un 342%, y el $AUC_{0-\infty}$ en un 333% y un 340%, respectivamente.

Los modelos FCF predicen que la administración conjunta de asciminib en dosis de 40 mg dos veces al día y de 80 mg una vez al día con un sustrato de la BCRP y del OATP1B (rosuvastatina) aumentaría la $C_{máx}$ de la rosuvastatina en un 453% y un 530%, y el $AUC_{0-\infty}$ en un 190% y un 202%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración concomitante de Scemblix en todas las dosis recomendadas con sustratos del OATP1B, la BCRP o ambos transportadores, incluidos, entre otros, la sulfasalazina, el metotrexato, la pravastatina, la atorvastatina, la pitavastatina, la rosuvastatina y la simvastatina. Considérense las reducciones de la dosis de los sustratos del OATP1B y la BCRP, según lo recomendado en su información para la prescripción.

Se debe evitar la administración conjunta de Scemblix con rosuvastatina y se deben considerar estatinas alternativas. Si no pudiera evitarse la administración conjunta, se reducirá la dosis de rosuvastatina, según lo recomendado en su información para la prescripción.

Sustratos de la gpP de estrecho margen terapéutico

Los modelos FCF predicen que la administración conjunta de asciminib en dosis de 40 mg dos veces al día y de 80 mg una vez al día con un sustrato de la glicoproteína P (digoxina) aumentaría la $C_{\max}$ de la digoxina en un 30% y un 38%, y el $AUC_{0-\infty}$ en un 20% y un 22%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix y sustratos de la glicoproteína P con un estrecho margen terapéutico, como la digoxina, el dabigatrán y la colquicina, entre otros.

Sustancias que prolongan el intervalo QT

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix y medicamentos que provocan taquicardia helicoidal, como el bepridil, la cloroquina, la claritromicina, la halofantrina, el haloperidol, la metadona, el moxifloxacino o la pimozida, entre otros.

Interacciones con alimentos

La biodisponibilidad del asciminib disminuye con la ingesta de alimentos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa que reciben Scemblix.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa que reciben Scemblix.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Scemblix en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más.

Vía de administración: Oral

Scemblix debe tomarse por vía oral sin alimentos. Debe evitarse la ingesta de alimentos durante al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar Scemblix.

Los comprimidos recubiertos de Scemblix deben tragarse enteros y no deben partirse, triturarse ni masticarse.

Dosificación y Grupo etario:

Posología y administración

El tratamiento con Scemblix debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Posología

Población destinataria general

LMC Ph+ FC

La dosis total recomendada de Scemblix es de 80 mg. Se pueden tomar 80 mg de Scemblix por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora del día, o bien 40 mg dos veces al día en intervalos de 12 horas aproximadamente.

Los pacientes que pasen de recibir 40 mg dos veces al día a 80 mg una vez al día deberán empezar tomando Scemblix una vez al día, aproximadamente 12 horas después de la última dosis tomada según la pauta de dos veces al día, y continuar con 80 mg una vez al día.

Los pacientes que pasen de recibir 80 mg una vez al día a 40 mg dos veces al día deberán empezar tomando Scemblix dos veces al día, aproximadamente 24 horas después de la última dosis tomada según la pauta de una vez al día, y continuar con 40 mg dos veces al día a intervalos de 12 horas aproximadamente.

Cualquier cambio en la pauta posológica se realizará a criterio del prescriptor, según sea necesario para el tratamiento del paciente.

El tratamiento con Scemblix debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se presenten signos de toxicidad inaceptable.

Omisión de dosis

Pauta posológica una vez al día: si se omite una dosis de Scemblix y han transcurrido más de 12 horas aproximadamente con respecto a la hora prevista, deberá saltarse esa dosis y tomarse la siguiente dosis según la pauta habitual.

Pauta posológica dos veces al día: si se omite una dosis de Scemblix y han transcurrido más de 6 horas aproximadamente con respecto a la hora prevista, deberá saltarse esa dosis y tomarse la siguiente dosis según la pauta habitual.

Modificaciones de la dosis

LMC Ph+ FC

Con objeto de controlar las reacciones adversas, la dosis de Scemblix se puede reducir en función de la toxicidad y la tolerabilidad individuales, según se describe en la Tabla 1. Si las reacciones adversas se consiguen controlar de manera eficaz, se puede reanudar la administración de Scemblix según se describe en la Tabla 1.

La administración de Scemblix deberá suspenderse definitivamente en los pacientes que no sean capaces de tolerar una dosis diaria total de 40 mg.

Tabla 1 **Modificaciones de la dosis de Scemblix**

Dosis inicial	Dosis reducida	Dosis tras la reanudación
80 mg una vez al día	40 mg una vez al día	80 mg una vez al día
40 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día	40 mg dos veces al día

Las modificaciones recomendadas de la dosis para el control de las reacciones adversas de interés se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2 **Modificación de la dosis de Scemblix para el control de las reacciones adversas de interés**

Reacción adversa	Modificaciones de la dosis
Trombocitopenia y/o neutropenia	
CAN ¹ <1 × 10 ⁹ /l y/o PLQ ² <50 × 10 ⁹ /l	Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con una CAN ≥1 × 10⁹/l y/o PLQ ≥50 × 10⁹/l. Si se resuelve: - En un plazo de 2 semanas: reanudar Scemblix a la dosis inicial. - Después de más de 2 semanas: reanudar Scemblix a una dosis reducida. En caso de trombocitopenia y/o neutropenia severas recurrentes, suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con una CAN ≥1 × 10⁹/l y PLQ ≥50 × 10⁹/l, y después reanudar a una dosis reducida.
Elevación asintomática de la amilasa y/o lipasa	
Elevación >2 veces el LSN ³	Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con un valor <1,5 veces el LSN. - Si se resuelve: reanudar Scemblix a una dosis reducida. Si las reacciones reaparecen con la dosis reducida, suspender definitivamente la administración de Scemblix. - Si no se resuelve: suspender definitivamente la administración de Scemblix. Realizar pruebas diagnósticas para descartar pancreatitis.
Reacciones adversas no hematológicas	
Reacciones adversas de grado 3 o superior ⁴ .	Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución a grado 1 o inferior⁴. - Si se resuelve: reanudar Scemblix a una dosis reducida. - Si no se resuelve: suspender definitivamente la administración de Scemblix.

¹CAN: cifra absoluta de neutrófilos; ²PLQ: plaquetas; ³LSN: límite superior de la normalidad. ⁴Según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE) v4.03.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01EA06	ASCIMINIB CLORHIDRATO EQUIVALENTE A ASCIMINIB	TABLETA RECUBIERTA	20 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto, la información para prescribir (NPI) Ref. No. 2023-PSB/GLC-1394-s de fecha de distribución del 18 de diciembre de 2023, corregido el 31 de enero de 2024 y la declaración Sucinta (NSS) Ref. No. 2023-PSB/GLC-1394-s de fecha de distribución del 18 de diciembre de 2023, corregido el 31 de enero de 2024 allegados mediante respuesta auto bajo Radicado 20241142305

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.2 del producto SCEMBLIX se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, la Sala no recomienda aprobar la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo asciminib clorhidrato es similar a otros inhibidores de tirosina cinasa BCR-ABL, algunos de los cuales ya les venció la protección otorgada con base en dicho Decreto y por tanto, le aplica la excepción del literal b del artículo 4.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.3 ABCITO® 40 mg tabletas recubiertas

Expediente : 20242609
Radicado : 20221272485 / 20241126419
Fecha : 23/05/2024
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Fexuprazan clorhidrato (Fexuprazan HCl)

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Tratamiento de la esofagitis erosiva (EE)

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024004477 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario en la modalidad importar y vender:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 allegados mediante radicado 20241126419
- IPP versión 01 allegados mediante radicado 20241126419

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221272485 / 20241126419 se presenta respuesta al Auto No. 2024004477 emitido con base en concepto del Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB para Fexuprazan tabletas recubiertas por 40 mg (Abcito®) en la que se recomendó “requerir al interesado para que presente análisis por intención a tratar del estudio NCT03736369, información clínica con mayor tiempo de seguimiento y explicar la falta de eficacia vs placebo en pacientes con esofagitis no erosiva en el estudio DW_DWP14012302, dado que se estudió una condición que está en la misma línea fisiopatológica de la indicación solicitada”, justificar protección de datos por similitud con vonoprazan, así mismo se hicieron requerimientos de PGR y calidad.

En la respuesta el interesado señala que el estudio NCT03736369 (DW_DWP14012301) “se centró exclusivamente en evaluar el tratamiento de la esofagitis erosiva durante un máximo de 8 semanas” y que la indicación solicitada es acorde con el mismo; informa que se encuentra en desarrollo el estudio DW_DWP_14012311 en pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva (NERD).

Presenta análisis ITT que confirma no inferioridad vs omeprazol en el que las proporciones de sujetos con rupturas mucosas completamente curadas para la semana 8 después de la aleatorización fueron del 87.12% (115/132 sujetos) en el grupo de Fexuprazan 40 mg y del 87.02% (114/131 sujetos) en el grupo de Esomeprazol 40 mg.

Informa que los datos post-comercialización no han identificado nuevas señales de seguridad.

Explica que la razón para no encontrar superioridad vs placebo en pacientes con NERD en el estudio DW_DWP14012302 se debió a “un problema con el diseño del estudio, específicamente la falla en reclutar pacientes verdaderos con NERD” y que actualmente

está en curso el estudio DW_DWP14012311 para evaluar la eficacia en este grupo de pacientes.

En relación con la justificación de protección manifiesta que el principio activo ha sido patentado en Colombia, lo cual es evidencia de su carácter innovador y de la diferencia con el agente vonoprazan ya existente en la norma farmacológica.

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de fexuprazan con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Fexuprazan clorhidrato (Fexuprazan HCl)

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Tratamiento de la esofagitis erosiva (EE)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al producto o sus componentes.
- Pacientes que toman un medicamento que contiene atazanavir, nelfinavir o rilpivirina
- Mujeres embarazadas y lactantes
- Pacientes con condiciones congénitas relacionadas con la lactosa como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, ya que este medicamento contiene lactosa.

Precauciones y advertencias:

A los siguientes pacientes se debe administrar con cuidado:

- Pacientes con insuficiencia hepática (sin experiencia de uso).
- Pacientes con insuficiencia renal (sin experiencia de uso).
- Ancianos.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en niños y adolescentes.

Uso Geriátrico

En general, las funciones fisiológicas, como las funciones hepáticas o renales, se deterioran en los ancianos, por lo que debe administrarse con precaución.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en pacientes con insuficiencia renal.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en pacientes con insuficiencia hepática.

Mujeres embarazadas

No hay datos de ensayos clínicos del Producto en mujeres embarazadas y lactantes. Como resultado de las pruebas de desarrollo embrionario en ratas y conejos, el peso corporal materno y la ingesta de alimento disminuyeron, pero no hubo efecto sobre el desarrollo embrionario. Por razones de seguridad, se prohíbe el uso del Producto durante el embarazo.

Mujeres lactantes

La lactancia debe interrumpirse si se utiliza el producto, ya que no se sabe si el producto pasará a la leche materna en mujeres lactantes. En estudios con animales (ratas), se ha informado que el producto pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No es relevante. Si experimenta mareos y alteraciones visuales después de tomar Abcito®, no debe conducir ni utilizar máquinas.

Precauciones Generales

- Dado que el producto puede aliviar los síntomas de tumores malignos o retrasar el diagnóstico, si se sospecha un tumor maligno por síntomas de advertencia (pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia, hemoptisis, melena, etc.) y está presente o se sospecha una úlcera gástrica, debe administrarse después de confirmar que no es maligno.
- El número de bacterias presentes normalmente en el tracto gastrointestinal aumenta cuando la acidez en el estómago disminuye debido a los inhibidores de la bomba de protones (IBP). El riesgo de infección del tracto gastrointestinal por bacterias como Salmonella, Campylobacter y Clostridium difficile puede aumentar ligeramente cuando se trata con inhibidores de ácido gástrico. Esto está asociado con un mayor riesgo de diarrea por Clostridium difficile y varios estudios observacionales han informado que este riesgo aumenta, especialmente en pacientes hospitalizados. Esta diagnosis debe considerarse cuando la diarrea no mejora. La diarrea por Clostridium difficile ha sido reportada con el uso de casi todos los agentes antimicrobianos.
- El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) se ha reportado que podría estar asociado con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, la muñeca y la columna. El riesgo de fractura fue mayor en pacientes que recibían altas dosis de IBP (definidas como administración diaria repetida) y en pacientes con uso a largo plazo superior a un año. En el caso de pacientes en riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas osteoporóticas, se recomienda un monitoreo clínico adecuado según las últimas guías clínicas.

- La hipomagnesemia fue reportada raramente en pacientes que habían estado bajo tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) por más de 3 meses y los casos más frecuentes fueron tratados por más de un año. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere suplementación de magnesio y la discontinuación del IBP. Los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo o que coadministran digoxina o medicamentos que causan hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos) requieren monitoreo periódico de los niveles de magnesio, incluyendo al inicio del tratamiento. Eventos adversos graves incluyen rigidez, arritmia y convulsiones.

Se reportó un aumento de la gastrina sérica en pacientes que habían estado bajo tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP). El aumento de la gastrina puede causar hiperplasia celular similar a la enterocromafín y un aumento de los niveles séricos de cromogranina A (CgA). El aumento de las concentraciones de CgA puede causar resultados falsos positivos en las investigaciones diagnósticas de los tumores neuroendocrinos.

Reacciones adversas:

Se realizaron un total de dos ensayos clínicos en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva. De los sujetos que participaron en los ensayos clínicos, 183 recibieron 40 mg del producto. De ellos, 12 sujetos (6.56%) experimentaron 19 casos de reacciones adversas al medicamento. La reacción adversa más frecuente fue diarrea (3 sujetos, 1.64%, 3 casos), seguida de malestar abdominal, dispepsia y dolor de cabeza (2 sujetos, 1.09%, 2 casos, respectivamente).

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se han identificado en los ensayos clínicos en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva. Las reacciones adversas al medicamento se presentan según la clase de sistema de órganos (SOC) y el término preferido (PT) de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$).

[Resumen de las reacciones adversas]

Clase de órganos del sistema	Término preferido (PT)	Común	Poco común
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, diarrea, náuseas, malestar abdominal		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Disgeusia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Eritema, prurito		Hinchazón facial
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Sensación anormal

Clase de órganos del sistema	Término preferido (PT)	Común	Poco común
Trastornos del oído y del laberinto			Malestar en el oído
Trastornos oculares			Hemorragia conjuntival

Nota: Esta frecuencia se basa únicamente en los resultados de ensayos clínicos, y el número de sujetos analizados es pequeño.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

No se han recopilado suficientes datos sobre las reacciones adversas seleccionadas desde que se aprobó la administración de 40 mg del Producto el 30 de diciembre de 2021 por el Ministerio de Seguridad Alimentaria y Farmacéutica de la República de Corea. En dos ensayos clínicos realizados en pacientes con EE, no hubo reacciones adversas graves a este producto medicinal.

Sobredosis

No se han reportado casos de sobredosis grave del Producto. En ensayos clínicos, se ha tenido experiencia con una dosis única del Producto de hasta 320 mg. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado por síntomas de toxicidad y, si es necesario, se debe proporcionar tratamiento adyuvante general.

Interacciones:

- Dado que la administración del Producto eleva el pH en el estómago, puede interactuar con la absorción en el caso de los fármacos orales, donde el pH del estómago es un determinante importante de la biodisponibilidad. Por lo tanto, el uso del Producto puede reducir la biodisponibilidad de medicamentos que dependen del pH gástrico, como atazanavir y nelfinavir.
- El Producto es metabolizado principalmente por CYP3A4 y parcialmente por CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6.

- Cuando se administraron conjuntamente 80 mg del Producto y claritromicina, se demostró que el AUC_T del Producto y la claritromicina era 1,1 veces y 0,77 veces, respectivamente, lo que no fue clínicamente significativo.
- Cuando se administraron conjuntamente el Producto, la claritromicina y la amoxicilina, se demostró que el AUC_T de la amoxicilina era 0,86 veces mayor, pero no fue clínicamente significativo.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración

El Producto se administra a adultos de la siguiente manera.

Tratamiento de la esofagitis erosiva (EE)

40 mg se administran por vía oral una vez al día durante 4 semanas.

En el caso de pacientes con esofagitis no tratada o con síntomas persistentes, la administración se lleva a cabo durante otras 4 semanas. El Producto puede administrarse con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.9.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A02BC10	FEXUPRAZAN CLORHIDRATO	TABLETA RECUBIERTA	40 MG

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto Abcito se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo fexuprazan clorhidrato como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Por lo tanto, recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.4 PEMAZYRE® 4.5 mg

Expediente : 20248050
Radicado : 20221285565 / 20241145054
Fecha : 13/06/2024
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 4,5 mg de pemigatinib.

Forma farmacéutica: Tabletas (comprimido)

Indicaciones:

Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024005262 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 02 basado en inserto internacional EMA Julio 2023, allegados mediante radicado de respuesta auto 20241145054

- IPP versión 01 basado en inserto internacional EMA Julio 2023, allegados mediante radicado de respuesta auto 20241145054

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221285565/ 20241145054 referente al producto Pemazyre® 4.5 mg, comprimido que contiene 4,5 mg del principio activo pemigatinib, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde auto de requerimiento descrito en el Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.3 SMNNIMB.

El titular solicitó aprobación de la indicación: *“Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma (CCA) localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico”*.

Al primer interrogante de “Allegar estudios clínicos adicionales con bajo riesgo de sesgo que permitan aclarar el balance beneficio/riesgo”, informa que el estudio FIGHT-202 es considerado actualmente como el estudio de referencia más completo en cuanto al nivel de evidencia disponible para el tratamiento de adultos con CCA previamente tratado, no resecable, localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenamiento de FGFR2. Adicionalmente, adjunta estudio CIBI375A201 / NCT 04256980 de fase II multicéntrico, abierto, de un solo brazo, que evaluó la eficacia de pemigatinib en pacientes de China previamente tratados con CCA que presentan fusiones o reordenamientos de FGFR2. Los 30 pacientes intervinientes en el estudio recibieron 13.5 mg de pemigatinib diario durante dos semanas seguido de una semana de descanso hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento. A fecha de corte del 28 de diciembre de 2022 la tasa de respuesta completa fue del 60%, la mediana de duración de la respuesta fue de 8,3 meses y la mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 9,1 meses. La mediana de seguimiento de sobrevida global (SG) fue de 23,9 meses (IC 95%, 15, 2 – NA), las tasas estimadas de SG a 12, 18 y 24 meses fueron 73,3% (IC del 95%, 53,7%-85,7%), 66,5% (IC del 95%, 46,7%-80,4%) y 41,4% (IC del 95%, 22,4%-59,4%), respectivamente.

Adicionalmente, allega datos de evidencia de “mundo real” proveniente del “Programa de acceso temprano (EAP) para pemigatinib”, desde enero de 2020 a septiembre de 2021, el cual reportó el uso del medicamento en 107 pacientes de diversos países. El 92,1% de los pacientes tenía una alteración en FGFR2; cuatro (4,5%) tenían una alteración en FGFR3, dos (2,2%) tenían una alteración en FGFR1 y uno (1,1%) tenía una alteración de FGFR no especificada. La eficacia no fue evaluada; la mediana de duración del tratamiento fue de 4 meses (rango, 0,1-13,6). La duración del tratamiento en 27 pacientes (30%) fue de más de 6 meses. Entre los 52 pacientes que recibieron pemigatinib como tratamiento de segunda línea (pacientes con exactamente un tratamiento previo reportado), la mediana de duración del tratamiento fue de 4,2 meses (IQR, 2,5-7,0 meses). Catorce de estos pacientes (24,6%) aún continuaban en el EAP en la fecha de corte de los datos 30 de septiembre de 2021. El 70,8% (63) de los pacientes discontinuó el tratamiento con pemigatinib hasta la fecha de

corte de los datos, quedando 26 (29,2%) aún en tratamiento. Se reportó que 29 (32,6%) pacientes habían interrumpido el EAP debido a la terminación del programa en su país y los pacientes elegibles fueron trasladados a pemigatinib disponible comercialmente. De los 89 pacientes, 54 (60,7%) reportaron 161 eventos adversos (EA). Los EA no graves más comunes fueron hiperfosfatemia (22,5%), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) (10,1%), mucositis (9,0%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (7,9%), aumento de creatinina (7,9%), estomatitis (6,7%), diarrea (5,6%) y boca seca (5,6%). Diecisiete pacientes (19,1%) reportaron al menos un evento adverso serio (EAS). Los EAS más comunes fueron colangitis (3,4%), sangrado, muerte, progresión de la enfermedad, hipercalcemia e insuficiencia renal (todos 2,2%).

Allega otros estudios, entre ellos, uno de cohorte “PEMI-BIL francés y PEMI-REAL italiano”, retrospectivos, con 72 pacientes, después de un seguimiento de 19,5 meses, la ORR evaluada por el investigador fue de 45,8% (RC 2,7%, RP 43,1%), sobrevida libre de progresión de 8,7 meses (IC 95%: 7,3-11,8), mediana de SG 17,1 meses (IC 95%: 12,7-NA). Otro estudio publicado por Saverno K, et al (2024) y poster presentado en ASCO-GI-2024, evaluó de forma retrospectiva 120 pacientes en USA, mediana de seguimiento de 6,5 meses, duración mediana de tratamiento de 7,4 meses, el 50% (60) interrumpieron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad, el análisis final a corte del 8 de julio de 2021 la ORR fue de 61,2%, CRR del 5,2%, RP 56%, mediana de SLP 7,4 meses.

Con respecto a la segunda pregunta, anota que los resultados de calidad de vida del estudio Fight-202 fueron evaluados en un estudio de Valle et al (2021), utilizando la escala EORTC-QLQ-C30 y cuestionarios EORT-QLQ-B1L21, el estado general de salud mostró cambios marginales, mientras en el funcionamiento emocional se mantuvo estable y similar en los pacientes con respuesta completa y respuesta parcial.

En cuanto al tercer requerimiento, sobre el impacto del efecto de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, en comparación con la historia natural de la enfermedad, informa que en un estudio retrospectivo que analizó la SG en este grupo de pacientes (n=75), la OS desde el diagnóstico fue de 12,1 meses (IC 95%:8,5-17,1); en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea la mediana de OS en el mundo real desde el inicio del tratamiento de segunda línea fue de 8,5 meses (IC 95%: 4,1-12,4 meses). Otros autores, estimaron una sobrevida global de 7,2 meses y sobrevida libre de progresión de 3,2 meses. Recalca que en el estudio Fight-202 la SLP fue de 7,03 meses (IC 95%:6,08-10,48) y SG de 17,48 meses (IC 95%: 14,36-22,93) a la fecha de corte de 8 de julio de 2021.

Con base en la respuesta allegada, la Sala considera que los datos adicionales presentados en la respuesta al Auto no resuelven la incertidumbre sobre el verdadero beneficio clínico de pemigatinib en la indicación propuesta. Lo presentado corresponde a análisis de pacientes en un Programa de Acceso Temprano sin resultados de eficacia, junto con resultados de estudios retrospectivos que continúan presentando un alto riesgo de sesgo.

Dado que el colangiocarcinoma es una patología genéticamente heterogénea, la comparación de la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) con datos de la historia natural, sin desagregarse por el tipo de expresión genética (FGF/FGFR) y considerando que algunas de estas alteraciones están asociadas con una progresión más indolente de la enfermedad, no sería posible realizar una extrapolación aproximada del posible balance beneficio/riesgo del medicamento.

Por lo anterior, la Sala considera que persiste alta incertidumbre en relación con los posibles beneficios y riesgos de pemigatinib en la indicación solicitada y que es prudente esperar resultados de estudios confirmatorios y por tanto, recomienda negar la evaluación farmacológica para el principio activo pemigatinib en la indicación *“Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico”*.

3.1.1.5 PEMAZYRE® 9.0 mg

Expediente : 20248060
Radicado : 20221285567 / 20241150402
Fecha : 18/06/2024
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 9,0 mg de pemigatinib.

Forma farmacéutica:

Tabletas (comprimido)

Indicaciones:

Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024005767 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.4 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 02 basado en inserto internacional EMA Julio 2023, allegados mediante radicado de respuesta auto 20241150402
- IPP versión 02 basado en inserto internacional EMA Julio 2023, allegados mediante radicado de respuesta auto 20241150402

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221285567 / 20241150402 referente al producto Pemazyre® 9.0 mg, comprimido que contiene 9,0 mg del principio activo pemigatinib, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde auto de requerimiento descrito en el Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.4 SMNNIMB.

El titular solicitó aprobación de la indicación: *“Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma (CCA) localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico”*.

Al primer interrogante de “Allegar estudios clínicos adicionales con bajo riesgo de sesgo que permitan aclarar el balance beneficio/riesgo”, informa que el estudio FIGHT-202 es considerado actualmente como el estudio de referencia más completo en cuanto al nivel de evidencia disponible para el tratamiento de adultos con CCA previamente tratado, no resecable, localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenamiento de FGFR2. Adicionalmente, adjunta estudio CIBI375A201 / NCT 04256980 de fase II multicéntrico, abierto, de un solo brazo, que evaluó la eficacia de pemigatinib en pacientes de China previamente tratados con CCA que presentan fusiones o reordenamientos de FGFR2. Los 30 pacientes intervinientes en el estudio recibieron 13.5 mg de pemigatinib diario durante dos semanas seguido de una semana de descanso hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento. A fecha de corte del 28 de diciembre de 2022 la tasa de respuesta completa fue del 60%, la mediana de duración de la respuesta fue de 8,3 meses y la mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 9,1 meses. La mediana de seguimiento de sobrevida global (SG) fue de 23,9 meses (IC 95%, 15, 2 – NA), las tasas estimadas de SG a 12, 18 y 24 meses fueron 73,3% (IC del 95%, 53,7%-85,7%), 66,5% (IC del 95%, 46,7%-80,4%) y 41,4% (IC del 95%, 22,4%-59,4%), respectivamente.

Adicionalmente, allega datos de evidencia de “mundo real” proveniente del “Programa de acceso temprano (EAP) para pemigatinib”, desde enero de 2020 a septiembre de 2021, el cual reportó el uso del medicamento en 107 pacientes de diversos países. El 92,1% de los pacientes tenía una alteración en FGFR2; cuatro (4,5%) tenían una alteración en FGFR3, dos (2,2%) tenían una alteración en FGFR1 y uno (1,1%) tenía una alteración de FGFR no especificada. La eficacia no fue evaluada; la mediana de duración del tratamiento fue de 4 meses (rango, 0,1-13,6). La duración del tratamiento en 27 pacientes (30%) fue de más de 6 meses. Entre los 52 pacientes que recibieron pemigatinib como tratamiento de segunda

línea (pacientes con exactamente un tratamiento previo reportado), la mediana de duración del tratamiento fue de 4,2 meses (IQR, 2,5-7,0 meses). Catorce de estos pacientes (24,6%) aún continuaban en el EAP en la fecha de corte de los datos 30 de septiembre de 2021. El 70,8% (63) de los pacientes discontinuó el tratamiento con pemigatinib hasta la fecha de corte de los datos, quedando 26 (29,2%) aún en tratamiento. Se reportó que 29 (32,6%) pacientes habían interrumpido el EAP debido a la terminación del programa en su país y los pacientes elegibles fueron trasladados a pemigatinib disponible comercialmente. De los 89 pacientes, 54 (60,7%) reportaron 161 eventos adversos (EA). Los EA no graves más comunes fueron hiperfosfatemia (22,5%), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) (10,1%), mucositis (9,0%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (7,9%), aumento de creatinina (7,9%), estomatitis (6,7%), diarrea (5,6%) y boca seca (5,6%). Diecisiete pacientes (19,1%) reportaron al menos un evento adverso serio (EAS). Los EAS más comunes fueron colangitis (3,4%), sangrado, muerte, progresión de la enfermedad, hipercalcemia e insuficiencia renal (todos 2,2%).

Allega otros estudios, entre ellos, uno de cohorte “PEMI-BIL francés y PEMI-REAL italiano”, retrospectivos, con 72 pacientes, después de un seguimiento de 19,5 meses, la ORR evaluada por el investigador fue de 45,8% (RC 2,7%, RP 43,1%), sobrevida libre de progresión de 8,7 meses (IC 95%: 7,3-11,8), mediana de SG 17,1 meses (IC 95%: 12,7-NA). Otro estudio publicado por Saverno K, et al (2024) y poster presentado en ASCO-GI-2024, evaluó de forma retrospectiva 120 pacientes en USA, mediana de seguimiento de 6,5 meses, duración mediana de tratamiento de 7,4 meses, el 50% (60) interrumpieron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad, el análisis final a corte del 8 de julio de 2021 la ORR fue de 61,2%, CRR del 5,2%, RP 56%, mediana de SLP 7,4 meses.

Con respecto a la segunda pregunta, anota que los resultados de calidad de vida del estudio Fight-202 fueron evaluados en un estudio de Valle et al (2021), utilizando la escala EORTC-QLQ-C30 y cuestionarios EORT-QLQ-B1L21, el estado general de salud mostró cambios marginales, mientras en el funcionamiento emocional se mantuvo estable y similar en los pacientes con respuesta completa y respuesta parcial.

En cuanto al tercer requerimiento, sobre el impacto del efecto de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, en comparación con la historia natural de la enfermedad, informa que en un estudio retrospectivo que analizó la SG en este grupo de pacientes (n=75), la OS desde el diagnóstico fue de 12,1 meses (IC 95%:8,5-17,1); en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea la mediana de OS en el mundo real desde el inicio del tratamiento de segunda línea fue de 8,5 meses (IC 95%: 4,1-12,4 meses). Otros autores, estimaron una sobrevida global de 7,2 meses y sobrevida libre de progresión de 3,2 meses. Recalca que en el estudio Fight-202 la SLP fue de 7,03 meses (IC 95%:6,08-10,48) y SG de 17,48 meses (IC 95%: 14,36-22,93) a la fecha de corte de 8 de julio de 2021.

Con base en la respuesta allegada, la Sala considera que los datos adicionales presentados en la respuesta al Auto no resuelven la incertidumbre sobre el verdadero beneficio clínico de pemigatinib en la indicación propuesta. Lo presentado corresponde a

análisis de pacientes en un Programa de Acceso Temprano sin resultados de eficacia, junto con resultados de estudios retrospectivos que continúan presentando un alto riesgo de sesgo.

Dado que el colangiocarcinoma es una patología genéticamente heterogénea, la comparación de la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) con datos de la historia natural, sin desagregarse por el tipo de expresión genética (FGF/FGFR) y considerando que algunas de estas alteraciones están asociadas con una progresión más indolente de la enfermedad, no sería posible realizar una extrapolación aproximada del posible balance beneficio/riesgo del medicamento.

Por lo anterior, la Sala considera que persiste alta incertidumbre en relación con los posibles beneficios y riesgos de pemigatinib en la indicación solicitada y que es prudente esperar resultados de estudios confirmatorios y por tanto, recomienda negar la evaluación farmacológica para el principio activo pemigatinib en la indicación *“Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico”*.

3.1.1.6 PEMAZYRE® 13.5 mg

Expediente : 20248070
Radicado : 20221285568 / 20241150413
Fecha : 18/06/2024
Interesado : BIOTOSCAN FARM S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 13,5 mg de pemigatinib.

Forma farmacéutica:

Tabletas (comprimido)

Indicaciones:

Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

2024005768 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 02 basado en inserto internacional EMA Julio 2023, allegados mediante radicado de respuesta auto 20241150402
- IPP versión 02 basado en inserto internacional EMA Julio 2023, allegados mediante radicado de respuesta auto 20241150402

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221285568 / 20241150413 referente al producto Pemazyre® 13.5 mg, comprimido que contiene 13,5 mg del principio activo pemigatinib, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde auto de requerimiento descrito en el Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.5 SMNNIMB.

El titular solicitó aprobación de la indicación: “Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma (CCA) localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico”.

Al primer interrogante de “Allegar estudios clínicos adicionales con bajo riesgo de sesgo que permitan aclarar el balance beneficio/riesgo”, informa que el estudio FIGHT-202 es considerado actualmente como el estudio de referencia más completo en cuanto al nivel de evidencia disponible para el tratamiento de adultos con CCA previamente tratado, no resecable, localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenamiento de FGFR2. Adicionalmente, adjunta estudio CIBI375A201 / NCT 04256980 de fase II multicéntrico, abierto, de un solo brazo, que evaluó la eficacia de pemigatinib en pacientes de China previamente tratados con CCA que presentan fusiones o reordenamientos de FGFR2. Los 30 pacientes intervinientes en el estudio recibieron 13.5 mg de pemigatinib diario durante dos semanas seguido de una semana de descanso hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento. A fecha de corte del 28 de diciembre de 2022 la tasa de respuesta completa fue del 60%, la mediana de duración de la respuesta fue de 8,3 meses y la mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 9,1 meses. La mediana de seguimiento de sobrevida global (SG) fue de 23,9 meses (IC 95%, 15, 2 – NA), las tasas estimadas de SG a 12, 18 y 24 meses fueron 73,3% (IC del 95%, 53,7%-85,7%), 66,5% (IC del 95%, 46,7%-80,4%) y 41,4% (IC del 95%, 22,4%-59,4%), respectivamente.

Adicionalmente, allega datos de evidencia de “mundo real” proveniente del “Programa de acceso temprano (EAP) para pemigatinib”, desde enero de 2020 a septiembre de 2021, el cual reportó el uso del medicamento en 107 pacientes de diversos países. El 92,1% de los pacientes tenía una alteración en FGFR2; cuatro (4,5%) tenían una alteración en FGFR3, dos (2,2%) tenían una alteración en FGFR1 y uno (1,1%) tenía una alteración de FGFR no

especificada. La eficacia no fue evaluada; la mediana de duración del tratamiento fue de 4 meses (rango, 0,1-13,6). La duración del tratamiento en 27 pacientes (30%) fue de más de 6 meses. Entre los 52 pacientes que recibieron pemigatinib como tratamiento de segunda línea (pacientes con exactamente un tratamiento previo reportado), la mediana de duración del tratamiento fue de 4,2 meses (IQR, 2,5-7,0 meses). Catorce de estos pacientes (24,6%) aún continuaban en el EAP en la fecha de corte de los datos 30 de septiembre de 2021. El 70,8% (63) de los pacientes discontinuó el tratamiento con pemigatinib hasta la fecha de corte de los datos, quedando 26 (29,2%) aún en tratamiento. Se reportó que 29 (32,6%) pacientes habían interrumpido el EAP debido a la terminación del programa en su país y los pacientes elegibles fueron trasladados a pemigatinib disponible comercialmente. De los 89 pacientes, 54 (60,7%) reportaron 161 eventos adversos (EA). Los EA no graves más comunes fueron hiperfosfatemia (22,5%), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) (10,1%), mucositis (9,0%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (7,9%), aumento de creatinina (7,9%), estomatitis (6,7%), diarrea (5,6%) y boca seca (5,6%). Diecisiete pacientes (19,1%) reportaron al menos un evento adverso serio (EAS). Los EAS más comunes fueron colangitis (3,4%), sangrado, muerte, progresión de la enfermedad, hipercalcemia e insuficiencia renal (todos 2,2%).

Allega otros estudios, entre ellos, uno de cohorte “PEMI-BIL francés y PEMI-REAL italiano”, retrospectivos, con 72 pacientes, después de un seguimiento de 19,5 meses, la ORR evaluada por el investigador fue de 45,8% (RC 2,7%, RP 43,1%), sobrevida libre de progresión de 8,7 meses (IC 95%: 7,3-11,8), mediana de SG 17,1 meses (IC 95%: 12,7-NA). Otro estudio publicado por Saverno K, et al (2024) y poster presentado en ASCO-GI-2024, evaluó de forma retrospectiva 120 pacientes en USA, mediana de seguimiento de 6,5 meses, duración mediana de tratamiento de 7,4 meses, el 50% (60) interrumpieron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad, el análisis final a corte del 8 de julio de 2021 la ORR fue de 61,2%, CRR del 5,2%, RP 56%, mediana de SLP 7,4 meses.

Con respecto a la segunda pregunta, anota que los resultados de calidad de vida del estudio Fight-202 fueron evaluados en un estudio de Valle et al (2021), utilizando la escala EORTC-QLQ-C30 y cuestionarios EORT-QLQ-B1L21, el estado general de salud mostró cambios marginales, mientras en el funcionamiento emocional se mantuvo estable y similar en los pacientes con respuesta completa y respuesta parcial.

En cuanto al tercer requerimiento, sobre el impacto del efecto de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, en comparación con la historia natural de la enfermedad, informa que en un estudio retrospectivo que analizó la SG en este grupo de pacientes (n=75), la OS desde el diagnóstico fue de 12,1 meses (IC 95%:8,5-17,1); en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea la mediana de OS en el mundo real desde el inicio del tratamiento de segunda línea fue de 8,5 meses (IC 95%: 4,1-12,4 meses). Otros autores, estimaron una sobrevida global de 7,2 meses y sobrevida libre de progresión de 3,2 meses. Recalca que en el estudio Fight-202 la SLP fue de 7,03 meses (IC 95%:6,08-10,48) y SG de 17,48 meses (IC 95%: 14,36-22,93) a la fecha de corte de 8 de julio de 2021.

Con base en la respuesta allegada, la Sala considera que los datos adicionales presentados en la respuesta al Auto no resuelven la incertidumbre sobre el verdadero beneficio clínico de pemigatinib en la indicación propuesta. Lo presentado corresponde a análisis de pacientes en un Programa de Acceso Temprano sin resultados de eficacia, junto con resultados de estudios retrospectivos que continúan presentando un alto riesgo de sesgo.

Dado que el colangiocarcinoma es una patología genéticamente heterogénea, la comparación de la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) con datos de la historia natural, sin desagregarse por el tipo de expresión genética (FGF/FGFR) y considerando que algunas de estas alteraciones están asociadas con una progresión más indolente de la enfermedad, no sería posible realizar una extrapolación aproximada del posible balance beneficio/riesgo del medicamento.

Por lo anterior, la Sala considera que persiste alta incertidumbre en relación con los posibles beneficios y riesgos de pemigatinib en la indicación solicitada y que es prudente esperar resultados de estudios confirmatorios y por tanto, recomienda negar la evaluación farmacológica para el principio activo pemigatinib en la indicación *“Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico”*.

3.1.1.7 SOTYKTU® tabletas recubiertas

Expediente : 20242658
Radicado : 20221273139 / 20241123033
Fecha : 20/05/2024
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 6 mg de Deucravacitinib

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

SOTYKTU está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

2024004474 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.6 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión Marzo de 2022, allegados mediante radicado 20221273139
- IPP Versión Marzo de 2022, allegados mediante radicado 20221273139

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024004474 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.6 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto e información para prescribir (IPP) Versión Marzo de 2022, allegados mediante Radicado 20221273139, para el medicamento Sotyktu® tabletas recubiertas, principio activo deucravacitinib, en la indicación: *“SOTYKTU está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia”*.

Los requerimientos realizados por la Sala estuvieron relacionados con la presentación por parte del interesado de los resultados finales del estudio de seguimiento a largo plazo POETKY PSO-LTE (NCT04036435) con resultados desagregados con base en tratamientos sistémicos previos (inmunomoduladores convencionales, biológicos, sin tratamiento previo; justificación del lugar terapéutico de deucravacitinib en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa candidatos a terapia sistémica o fototerapia y justificación de la protección de datos de prueba con base en el Decreto 2085 de 2002 para el producto de la referencia.

El interesado indica que el informe final del estudio de extensión POETKY PSO-LTE (IM011075) estará disponible en diciembre de 2026 y presenta resultados de seguridad a 4 años con fecha de corte del 01 de noviembre de 2023, que también incluye datos de los estudios IM011046 e IM011047. Con un número total de sujetos = 1.519 y una tasa de incidencia ajustada por exposición = 131.68 (124.62 - 139.03) Siendo las reacciones adversas más frecuentes asociadas a infecciones e infestaciones (972 sujetos - 64%): nasofaringitis (22.6%) y Covid-19 (21.1%); trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (355 sujetos - 23,4%): artralgia (7,7%) y dolor de espalda (5,0%); trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (348 sujetos - 22,9%): psoriasis (6,3%) y acné (2.5%); trastornos gastrointestinales (333 sujetos - 21,9%): diarrea (6,5%) y dolor dental (2,4%).

Con respecto a la eficacia (Sujetos inscritos y tratados en IM011075 que abandonaron o alcanzaron la evaluación de la semana 208 de los estudios parentales IM011046 e IM011047), a la semana 208 la respuesta PASI 75 (IC 95%) mNRI fue de 71.7% (67.0 - 76.3)

en el grupo que recibió daucravitinib (N = 508), y 75.6% (70.0 - 81.2) en el grupo que recibió placebo (N = 291); la respuesta PASI 75 (IC 95%) casos observados fue de 81.7% (77.0 – 85.7) en el grupo que recibió daucravitinib (N = 322 y respondedores = 263) y 81.4% (75.5 – 86.4) en el grupo que recibió placebo (N = 215 y respondedores = 175); la respuesta PASI 75 (IC 95%) TFR fue de 78.0% (73.2 – 82.3) en el grupo que recibió daucravitinib (N = 337 y respondedores = 263) y 81.0 (75.1 – 86.0) en el grupo que recibió placebo (N = 216 y respondedores = 175); la respuesta PASI 90 (IC 95%) mNRI fue de 47.5 (42.6 – 52.4) en el grupo que recibió daucravitinib (N = 508), y 46.6% (40.4 – 52.7) en el grupo que recibió placebo (N = 291).

Los resultados a 4 años presentados no se encuentran desagregados con respecto a tratamientos sistémicos previo (presenta resultados desagregados a la semana 16), el interesado solo menciona las proporciones de pacientes, donde el 42.4% de los sujetos no habían recibido ningún tratamiento, el 57.6 % de los sujetos habían recibido algún tipo de tratamiento sistémico previo, el 34.8 % de los sujetos había recibido un tratamiento biológico sistémico previo (16.1% recibieron un inhibidor del TNF, 16.6 % recibieron un inhibidor de la IL-17, 4.9 % recibieron un inhibidor de la IL-12/23 y el 4.4 % recibieron un inhibidor de la IL-23). El 40% de los sujetos había recibido fototerapia previa.

Con respecto a la justificación del lugar terapéutico de deucravitinib (DEUC) en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa candidatos a terapia sistémica o fototerapia, el interesado menciona que DEUC es un inhibidor selectivo de TYK2, los dos estudios clínicos sugieren eficacia superior a apremilast. Sin embargo, no se cuenta con estudios de comparación directa con tratamientos convencionales sistémicos.

Con respecto a la justificación de la protección de datos de prueba con base en el Decreto 2085 de 2002, el interesado informa que DEUC es un inhibidor selectivo de TYK2, con selectividad sobre JAK1, JAK2, y JAK3 y es un fármaco con deuterización, lo que lo hace diferente a los inhibidores de JAK tofacitinib, upadacitinib, baricitinib y abrocitinib. Sin embargo, la Sala encuentra que estos fármacos hacen parte de un mismo grupo farmacológico (inhibidores JAK) que conservan un mecanismo de acción similar; por tanto, deucravitinib está incluido en las excepciones señaladas en el literal b del artículo 4 del Decreto de 2085 de 2002; en consecuencia, la Sala no recomienda aprobar la protección de la información no divulgada para el principio activo deucravitinib ya que es similar a otros inhibidores de Janus quinasa (JAK), algunos de los cuales ya se les venció la protección otorgada con base en el precitado Decreto.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 6 mg de Deucravitinib

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Indicación:

Deucravacitinib (Sotyktu®) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

DOSIFICACIÓN / GRUPO ETARIO:

El tratamiento se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis.

Evaluaciones e Inmunizaciones Recomendadas Antes del Inicio del Tratamiento

Evalúe a los pacientes en busca de infección por tuberculosis (TB) activa y latente antes de iniciar tratamiento con SOTYKTU. Si el resultado es positivo, comience el tratamiento para la TB antes de usar SOTYKTU [*consulte Advertencias y Precauciones*].

Actualice las inmunizaciones del paciente, de acuerdo con las guías actuales [*consulte Advertencias y Precauciones*].

Posología Recomendada

La dosis recomendada de SOTYKTU es de 6 mg por vía oral una vez al día.

Si un paciente no muestra indicios de beneficio terapéutico tras 24 semanas, se deberá considerar la discontinuación del tratamiento. La respuesta del paciente al tratamiento se deberá evaluar regularmente.

Forma de administración

Vía oral.

Las tabletas recubiertas pueden tomarse con o sin alimentos; deben tragarse enteras y no deben triturarse, partirse ni masticarse.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada a partir de 65 años. La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y deucravacitinib debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal, incluidos los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en diálisis.

Insuficiencia Hepática

SOTYKTU no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de deucravacitinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

SOTYKTU está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a deucravacitinib o a cualquiera de los excipientes de SOTYKTU.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa) [consulte Advertencias y Precauciones].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, como angioedema, en pacientes que recibieron SOTYKTU. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, instituya la terapia adecuada y suspenda SOTYKTU [consulte Reacciones Adversas].

Infecciones

SOTYKTU puede aumentar el riesgo de infecciones.

Se han informado infecciones graves en pacientes con psoriasis que recibieron SOTYKTU.

Las infecciones graves más comunes informadas con SOTYKTU incluyeron neumonía y COVID-19 [consulte Reacciones Adversas].

Evite el uso de SOTYKTU en pacientes con una infección activa o grave.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar SOTYKTU en pacientes:

- con infección crónica o recurrente

- que han estado expuestos a la tuberculosis
- con antecedentes de una infección grave u oportunista
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a las infecciones.

Monitoree de cerca a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con SOTYKTU. El paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con SOTYKTU debe someterse a pruebas de diagnóstico de forma rápida y completa; debe iniciarse una terapia antimicrobiana apropiada; y el paciente debe ser monitoreado de cerca. Interrumpa SOTYKTU si el paciente desarrolla una infección grave. No reanude SOTYKTU hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Reactivación Viral

Se informó reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple) en ensayos clínicos con SOTYKTU. En el período controlado con placebo de 16 semanas, se informaron infecciones por herpes simple en 17 pacientes (6.8 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 1 paciente (0.8 por cada 100 pacientes-año) tratado con placebo.

Se notificó herpes zóster multidermatomal en un paciente inmunocompetente que recibió SOTYKTU.

Durante los ensayos PSO-1, PSO-2 y el de extensión de etiqueta abierta (OLE, por sus siglas en inglés) en el que podían enrolarse los pacientes que completaron los ensayos controlados, la mayoría de los pacientes que informaron eventos de herpes zóster mientras recibían SOTYKTU tenían menos de 50 años de edad.

Se desconoce el impacto de SOTYKTU en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con pruebas de detección positivas para hepatitis B o C, o hepatitis B crónica, o hepatitis C no tratada fueron excluidos de los ensayos clínicos. Considere realizar pruebas de detección de hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación de acuerdo con las guías clínicas antes y durante la terapia con SOTYKTU. Si se presentan signos de reactivación, consulte con un especialista en hepatitis. No se recomienda el uso de SOTYKTU en pacientes con hepatitis B o hepatitis C activa.

Tuberculosis

En los ensayos clínicos, de 4 pacientes con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados con SOTYKTU y recibieron la profilaxis antituberculosa adecuada, ninguno desarrolló tuberculosis activa (durante el seguimiento medio de 34 semanas). Un paciente, que no

tenía tuberculosis latente, desarrolló tuberculosis activa después de recibir 54 semanas de SOTYKTU.

Evalúe a los pacientes en busca de infección latente por tuberculosis y activa antes de iniciar tratamiento con SOTYKTU. No administre SOTYKTU a pacientes con tuberculosis activa. Inicie el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar SOTYKTU.

Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar SOTYKTU en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Supervise a los pacientes que reciben SOTYKTU para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante el tratamiento.

Neoplasias Malignas, Incluidos Linfomas

Se observaron neoplasias malignas, incluidos linfomas, en los ensayos clínicos con SOTYKTU [*consulte Reacciones Adversas*].

Considere los beneficios y riesgos individuales para cada paciente antes de iniciar o continuar la terapia con SOTYKTU, particularmente en pacientes con una neoplasia maligna conocida (distinta de cáncer de piel no melanómico tratado con éxito) y en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna durante el tratamiento con SOTYKTU.

Rabdomiólisis y CPK Elevada

Se informaron casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con SOTYKTU, que causaron la interrupción o discontinuación de la dosis de SOTYKTU.

El tratamiento con SOTYKTU se asoció con una mayor incidencia de elevación asintomática de creatina fosfoquinasa (CPK) y rabdomiólisis en comparación con el tratamiento con placebo. Discontinúe SOTYKTU si se presentan niveles de CPK marcadamente elevados o si se diagnostica o sospecha miopatía. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se acompaña de malestar general o fiebre [*consulte Reacciones Adversas*].

Anomalías de Laboratorio

Elevaciones de triglicéridos: El tratamiento con SOTYKTU se asoció con aumentos en los niveles de triglicéridos. No se ha determinado el efecto de este parámetro elevado sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Evalúe periódicamente los triglicéridos séricos de acuerdo con las guías clínicas para hiperlipidemia mientras los pacientes estén recibiendo tratamiento con SOTYKTU. Maneje a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para el manejo de la hiperlipidemia [*consulte Reacciones Adversas*].

Elevaciones de enzimas hepáticas: El tratamiento con SOTYKTU se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el tratamiento con placebo. Se informaron elevaciones de transaminasas hepáticas en suero ≥ 3 veces el límite superior del rango normal (ULN) en pacientes tratados con SOTYKTU. Evalúe las enzimas hepáticas en condición basal y posteriormente en pacientes con enfermedad hepática conocida o sospechada de acuerdo con el manejo de rutina del paciente. Si se producen aumentos de las enzimas hepáticas relacionados con el tratamiento y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, interrumpa SOTYKTU hasta que se descarte un diagnóstico de lesión hepática [*consulte Reacciones Adversas*].

Inmunizaciones

Antes de iniciar terapia con SOTYKTU, considere completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con las guías de inmunización actuales, incluida la vacunación profiláctica contra el herpes zóster. Evite el uso de vacunas de virus vivos en pacientes tratados con SOTYKTU. No se ha evaluado la respuesta a vacunas de virus vivos o atenuadas.

Riesgos potenciales relacionados con la inhibición de JAK - Acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE), trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)

No se sabe si la inhibición de TYK2 puede estar asociada con las reacciones adversas observadas o potenciales de la inhibición de Janus quinasa (JAK). En un gran ensayo clínico, aleatorizado, de seguridad post comercialización en Artritis reumatoidea (AR), de un inhibidor de la JAK se observaron tasas más altas de mortalidad por cualquier causa, incluida muerte súbita de origen cardiovascular, eventos adversos cardiovasculares graves, trombosis general, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanómico) en pacientes de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con el inhibidor de JAK en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. SOTYKTU no está aprobado para su uso en AR.

Excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIONES

Los estudios clínicos han mostrado que deucravacitinib no presenta interacciones farmacológicas clínicamente significativas tras su administración conjunta con los siguientes medicamentos y, por lo tanto, no es necesario ajustar las dosis.

Efecto de deucravacitinib sobre otros medicamentos

Deucravacitinib no afecta significativamente a las exposiciones plasmáticas de rosuvastatina (sustrato de BCRP y OATP), metotrexato (sustrato de BCRP y transportadores renales), micofenolato de mofetilo (MMF) (sustrato de CES1 y CES2) ni anticonceptivos orales (acetato de noretindrona y etinilestradiol).

Efectos de otros medicamentos sobre deucravacitinib

Los medicamentos inhibidores o inductores de transportadores de enzimas CYP o transportadores como ciclosporina (inhibidor doble de P-gp/proteína de resistencia del cáncer de mama [BCRP]), fluvoxamina (inhibidor potente de CYP 1A2), ritonavir (inductor moderado de CYP 1A2), diflunisal (inhibidor de UGT 1A9), pirimetamina (inhibidor de OCT1), famotidina (antagonista de los receptores H2) o rabeprazol (inhibidor de la bomba de protones) no afectan significativamente a las exposiciones plasmáticas de deucravacitinib.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de Riesgos

Los datos disponibles de los informes de casos sobre el uso de SOTYKTU durante el embarazo son insuficientes para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo, o resultados maternos o fetales adversos.

En estudios de reproducción animal, no se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal con la administración oral de deucravacitinib a ratas y conejos durante la organogénesis en dosis que eran al menos 91 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 6 mg una vez al día (ver Datos).

Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

Informe los embarazos a la línea de notificación de eventos adversos de Bristol-Myers Squibb Company llamando al 01800-5181061.

Datos

Datos en Animales

Deucravacitinib se administró por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 5, 15 o 75 mg/kg/día a ratas y de 1, 3 o 10 mg/kg/día a conejos. Deucravacitinib no se asoció con letalidad embrionofetal ni con malformaciones fetales en ninguna de las especies. Estas dosis dieron como resultado exposiciones maternas (AUC) que fueron 266 veces (rata) o 91 veces (conejo) mayores que la exposición a la MRHD.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró deucravacitinib por vía oral desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia 20, en dosis de 5, 15 o 50 mg/kg/día. Con 50 mg/kg/día, las crías F1 tuvieron ganancias de peso corporal reducidas durante el período previo al destete. Después del destete, los pesos corporales de las crías F1 afectadas se normalizaron gradualmente a los niveles de control. No se observaron efectos maternos con 50 mg/kg/día (110 veces la MRHD según la comparación del AUC). No se observaron efectos relacionados con deucravacitinib en el desarrollo posnatal, el comportamiento neurológico o el desempeño reproductivo de la cría en dosis de hasta 15 mg/kg/día (19 veces la MRHD según la comparación del AUC).

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de deucravacitinib en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Deucravacitinib está presente en la leche de rata. Cuando una droga está presente en la leche animal, es probable que esté presente en la leche humana (ver Datos). Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de SOTYKTU por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante a causa de SOTYKTU o de la afección materna subyacente.

Datos

Datos en Animales

Se administró una dosis oral única de 5 mg/kg de deucravacitinib radiomarcado a ratas lactantes (días 8 a 12 posparto). Deucravacitinib y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de las ratas lactantes.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de SOTYKTU en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

De los 1519 pacientes con psoriasis en placas tratados con SOTYKTU, 152 (10%) tenían 65 años o más, y 21 (1.4%) tenían 75 años o más.

Durante el período de las Semanas 0 a 16, para aquellos pacientes que recibieron SOTYKTU sin cambiar de brazo de tratamiento (80 pacientes $\geq$ 65 años, incluidos 12 pacientes $\geq$ 75 años), hubo una tasa más alta de reacciones adversas serias en general, incluidas infecciones serias, y discontinuaciones debido a reacciones adversas en comparación con los adultos más jóvenes.

No se han observado diferencias generales en la eficacia de SOTYKTU entre pacientes de 65 años o más y pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia Renal

No se recomienda ajustar la dosis de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, o en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que reciben diálisis.

Insuficiencia Hepática

No se recomienda ajustar la dosis de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). No se recomienda el uso de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) [*consulte Reacciones Adversas*].

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de deucravacitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del inserto:

- Infecciones [*consulte Advertencias y Precauciones*]
- Neoplasias malignas, incluidos linfomas [*consulte Advertencias y Precauciones*]
- Anomalías de laboratorio [*consulte Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de SOTYKTU se evaluó en dos ensayos controlados con placebo y con agente activo (PSO-1 y PSO-2) y en un ensayo de extensión abierto en el que podían

46

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

enrolarse los pacientes que completaron el PSO-1 o el PSO-2 [consulte Estudios Clínicos]. En estos ensayos clínicos, un total de 1519 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia recibieron SOTYKTU 6 mg por vía oral una vez al día. De estos, 1141 pacientes estuvieron expuestos a SOTYKTU durante al menos un año.

En los ensayos PSO-1 y PSO-2, 1681 pacientes fueron aleatorizados para recibir SOTYKTU 6 mg (840 pacientes), placebo (419 pacientes) o apremilast 30 mg dos veces al día (422 pacientes). Todos los pacientes aleatorizados al placebo cambiaron a SOTYKTU en la Semana 16. Todos los demás pacientes permanecieron en su grupo de tratamiento original hasta la Semana 24, momento en el cual los pacientes podían continuar con el mismo tratamiento o cambiar a SOTYKTU o placebo. La edad promedio de los pacientes fue de 47 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (87%) y sexo masculino (67%).

En el período controlado con placebo de 16 semanas de los ensayos clínicos combinados (PSO-1 y PSO-2), la discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes que recibieron SOTYKTU fue del 2.4%, en comparación con el 3.8% para el placebo.

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes en el grupo de SOTYKTU y en una tasa más alta que en el grupo del placebo durante el período controlado de 16 semanas.

Tabla 1: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 1\%$ de los Pacientes con Psoriasis en Placas en el Grupo de SOTYKTU y con más Frecuencia que en el Grupo del Placebo en los Ensayos PSO-1 y PSO-2 Hasta la Semana 16

Reacción adversa	SOTYKTU 6 mg una vez al día N=840 n (%)	Placebo N=419 n (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a	161 (19.2)	62 (14.8)
Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre (CPK)	23 (2.7)	5 (1.2)
Herpes simple ^b	17 (2.0)	1 (0.2)
Úlceras en la boca ^c	16 (1.9)	0 (0.0)

Foliculitis	14 (1.7)	0 (0.0)
Acné ^d	12 (1.4)	1 (0.2)

^aIncluye infección de vías respiratorias superiores (viral, bacteriana y no especificada), nasofaringitis, faringitis (incluida viral, estreptocócica y no especificada), sinusitis (incluida aguda, viral, bacteriana), rinitis, rinotraqueítis, traqueítis, laringitis y amigdalitis (incluida bacteriana, estreptocócica).

^bIncluye herpes oral, herpes genital, herpes simple e infección por virus del herpes.

^cIncluye ulceración de la boca, úlcera aftosa, ulceración de la lengua y estomatitis.

^dIncluye acné, acné quístico y dermatitis acneiforme.

Las reacciones adversas que ocurrieron en < 1% de los pacientes del grupo de SOTYKTU fueron por herpes zóster.

Reacciones Adversas Específicas

Se informan las tasas de incidencia ajustadas por exposición para todas las reacciones adversas que se presentan a continuación.

Infecciones

En el período controlado con placebo de 16 semanas, se produjeron infecciones en el 29% del grupo de SOTYKTU (116 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con el 22% del grupo del placebo (83.7 eventos por cada 100 pacientes-año). La mayoría de las infecciones no fueron serias, registraron una gravedad de leve a moderada, y no condujeron a la discontinuación de SOTYKTU.

En el período controlado con placebo de 16 semanas, se informaron infecciones serias en 5 pacientes (2.0 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Las infecciones serias más comunes reportadas durante el período de tratamiento de 52 semanas fueron neumonía y COVID-19.

Neoplasias Malignas

Durante el período de tratamiento de 0 a 52 semanas de los dos ensayos clínicos, PSO-1 y PSO-2 (exposición total de 986 pacientes-año con SOTYKTU), se informaron neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanómico) en 3 pacientes tratados con SOTYKTU (0.3 por cada 100 pacientes-año), incluidos casos únicos de cada uno de cáncer de mama, carcinoma hepatocelular y linfoma después de 24, 32 y 25 semanas de tratamiento, respectivamente.

Durante el PSO-1, el PSO-2 y el ensayo de extensión abierto en el que podían enrolarse los pacientes que completaron los ensayos controlados, un total de 3 pacientes (0.1 por cada 100 pacientes-año) desarrollaron linfoma mientras recibían SOTYKTU después de 25, 77 y 98 semanas de tratamiento.

Anomalías de Laboratorio

Creatina Fosfoquinasa (CPK)

En el período de 16 semanas controlado con placebo, se notificó un aumento de CPK (incluido de Grado 4) en 23 pacientes (9.3 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 5 pacientes (4.1 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Elevaciones de Enzimas Hepáticas

Se observaron eventos de aumento de las enzimas hepáticas ≥ 3 veces el ULN en pacientes tratados con SOTYKTU [consulte Advertencias y Precauciones]. En el período controlado con placebo de 16 semanas:

- Se informaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el ULN en 9 pacientes (3.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.
- Se informaron elevaciones de AST ≥ 3 veces el ULN en 13 pacientes (5.2 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Disminución de la Tasa de Filtración Glomerular (GFR)

En el período controlado con placebo de 16 semanas en pacientes que tenían insuficiencia renal moderada (eGFR 30-59 ml/min) en condición basal, se notificó una disminución de la GFR en 4 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 1 paciente (0.8 por cada 100 pacientes-año) tratado con placebo. Dos de los pacientes tratados con deucravacitinib tuvieron un empeoramiento de la proteinuria basal.

Elevaciones de Lípidos

La media de triglicéridos aumentó en 10.3 mg/dL durante el período de tratamiento de 16 semanas en pacientes tratados con SOTYKTU y en 9.1 mg/dL durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Seguridad Hasta la Semana 52

En el PSO-1 y el PSO-2, la tasa de incidencia de reacciones adversas ajustada por exposición en pacientes tratados con SOTYKTU desde la Semana 0 hasta la Semana 52 que no cambiaron de tratamiento no aumentó en comparación con la tasa observada durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

SOBREDOSIS

Deucravacitinib se ha administrado a sujetos sanos en dosis únicas de hasta 40 mg (> 6 veces la dosis recomendada en humanos de 6 mg/día) y en dosis múltiples de hasta 24 mg/día (12 mg dos veces al día) durante 14 días sin que se observara toxicidad limitante de dosis.

No hay experiencia con respecto a la sobredosis humana con SOTYKTU.

En caso de sobredosis, se recomienda supervisar al paciente ante cualquier signo o síntoma de reacción adversa y establecer inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

El grado de eliminación de deucravacitinib por hemodiálisis fue pequeño (5.4% de la dosis por tratamiento de diálisis) y, por lo tanto, la hemodiálisis para el tratamiento de la sobredosis con SOTYKTU es limitada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.16.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AF07	DEUCRAVACITINIB	TABLETA RECUBIERTA	6 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto SOTYKTU se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente

50

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.8 ORLADEYO® 150mg

Expediente : 20245007
Radicado : 20221284366 / 20241157275
Fecha : 25/06/2024
Interesado : PINT PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene: Berotralstat 150 mg (equivalente a 172.4 mg dihidrocloruro de Berotralstat).

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

ORLADEYO® está indicado para la profilaxis de los ataques de angioedema hereditario (AEH) en pacientes de 12 años o más.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024004509 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.7 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 1.0.- mayo 2024, allegados mediante radicado 20241157275
- IPP Versión 1.0.- junio 2024, allegados mediante radicado 20241157275

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se allega respuesta a los requerimientos emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.7 SEMNNIMB en la que se solicitó:

Explicar las razones que justifican la no inclusión de un estudio con comparador activo (ejemplo, el derivado plasmático C1-INH), dado que la indicación solicitada cuenta ya con alternativas terapéuticas.

En su respuesta el interesado argumenta que las directrices internacionales de la International World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology para el manejo del AEH (Maurer 2018) vigentes en el momento del diseño del programa de fase 3 (2018), recomendaban que todos los pacientes tuvieran suficiente medicación a demanda para tratar al menos 2 ataques y que todos los ataques se consideraran para el tratamiento con el fin de minimizar las consecuencias de los ataques. No existían recomendaciones consensuadas ni para el tratamiento profiláctico. Las directrices de tratamiento sobre el manejo del AEH sugerían que las decisiones sobre cuándo usar profilaxis se individualizaran, aunque las terapias a demanda formaban parte de la atención estándar para todos los pacientes con AEH, el uso de profilaxis era una decisión que se tomaba en función de las necesidades y preferencias de cada paciente. Además C1-INH subcutáneo (Haegarda®) tenía problemas de desabastecimiento. C1-INH es parenteral mientras que berotralstat es un medicamento oral, lo cual requiere un diseño de doble simulación en el que todos los pacientes recibieran infusiones aproximadamente dos veces por semana, independientemente de la asignación del tratamiento y probablemente mediante administración IV, lo cual supondría una gran carga de participación para los pacientes.

La Sala encuentra que los argumentos presentados por el interesado dan respuesta a los solicitados, por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula dura contiene: Berotralstat 150 mg (equivalente a 172.4 mg dihidrocloruro de Berotralstat).

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

ORLADEYO® está indicado para la profilaxis de los ataques de angioedema hereditario (AEH) en pacientes de 12 años o más.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

General

ORLADEYO no debe utilizarse para el tratamiento de ataques agudos de AEH. En el caso de un ataque agudo, debe iniciarse un tratamiento individualizado con un medicamento de rescate aprobado.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ORLADEYO en pacientes con AEH con una actividad normal del inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH).

Prolongación del QT

No se recomiendan dosis adicionales o dosis de ORLADEYO superiores a 150 mg una vez al día. Se observó un aumento del QT a dosis superiores a la recomendada de 150 mg una vez al día, la cual fue dependiente de la concentración.

Reacciones adversas:

La seguridad general de ORLADEYO ha sido evaluada en estudios clínicos a largo plazo, los cuales incluyeron a 381 pacientes con AEH (estudios abiertos no controlados y ciegos controlados con placebo).

De los pacientes tratados con ORLADEYO en el estudio ciego de fase 3 controlado con placebo (Estudio 302, Parte 1), las reacciones adversas más frecuentes asociadas con berotralstat 150 mg fueron reacciones gastrointestinales que incluyeron dolor abdominal en cualquier localización (23%), vómitos (15%) y diarrea (15%) (véase la Tabla 1). Estas reacciones se produjeron generalmente al principio del tratamiento con ORLADEYO, se hicieron menos frecuentes con el tiempo y normalmente se resolvieron por sí solas. Ningún paciente del grupo de dosis de 150 mg de ORLADEYO interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa gastrointestinal. No se produjeron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento (EAT) en los pacientes que recibieron ORLADEYO 150 mg.

El perfil de seguridad global de todos los estudios fue comparable a los resultados del estudio de fase 3.

La evaluación de seguridad primaria de ORLADEYO se basó en los datos de 24 semanas (Parte 1) de un estudio de 3 partes, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo (Estudio 302) en 120 pacientes con AEH de tipo I o II aleatorizados y dosificados con ORLADEYO 110 mg, 150 mg o placebo, una vez al día con alimentos.

Un total de 81 pacientes de 12 años o más con AEH recibieron al menos una dosis de ORLADEYO en la primera parte. En general, el 66% de los pacientes eran mujeres y el 93% eran caucásicos, con una edad media de 41,6 años.

La tabla 1 muestra las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron ORLADEYO 150 mg, que además se produjeron en una tasa mayor que en el grupo de placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con ORLADEYO 150 mg o placebo (Estudio 302, Parte 1)

Reacción adversa (MedDRA SOC ¹)	ORLADEYO Cápsula de 150 mg	Placebo
	(N=40)	(N=39)
	n (%)	n (%)
Trastornos gastrointestinales:		
Dolor abdominal*	9 (23)	4 (10)
Vómitos	6 (15)	1 (3)
Diarrea†	6 (15)	0

¹ Grupo Sistémico/Grupo (clase) de Órganos y Sistemas. SOC por sus siglas en inglés: System Organ Class.

*Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal y sensibilidad abdominal

†Incluye diarrea y deposiciones frecuentes

Reacciones adversas menos comunes en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas menos frecuentes que se produjeron con una incidencia $<10\%$ incluyeron:

- Trastornos gastrointestinales: enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea

Se notificó una erupción maculopapular por el medicamento en menos del 1% de los pacientes tratados con ORLADEYO. La erupción se resolvió, incluso en los sujetos que continuaron con la dosis.

Anomalías de laboratorio

Elevación de las transaminasas

Se observaron elevaciones de la LFT, incluyendo más de diez veces el límite superior normal [ULN], que generalmente mejoraron con o sin la interrupción de ORLADEYO, principalmente en aquellos que interrumpieron el tratamiento con andrógenos dentro de los 14 días siguientes al inicio del tratamiento con ORLADEYO. Debe evitarse la interrupción brusca de los andrógenos inmediatamente antes de iniciar ORLADEYO.:

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis en estudios clínicos. No se dispone de información para identificar posibles signos y síntomas de sobredosis. Si aparecen síntomas, se recomienda un tratamiento sintomático.

No se dispone de antídoto.

Interacciones:

Esta sección describe las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con ORLADEYO. Los estudios de interacción con otros medicamentos se describen en otra parte del etiquetado [véase Farmacología clínica].

Efectos de otros medicamentos sobre ORLADEYO

ORLADEYO es un sustrato de la P-gp y la BCRP.

- Inhibidores de la P-gp o de la BCRP

La ciclosporina, un inhibidor de la P-gp y de la BCRP, aumentó la C_{max} de ORLADEYO en un 25% y el AUC_{0-último} en un 55%. La exposición a ORLADEYO puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de la P-gp y la BCRP, pero no es necesario ajustar la dosis. Se recomienda una estrecha vigilancia de los efectos adversos en caso de uso concomitante con inhibidores de la P-gp y de la BCRP.

- Inductores de la P-gp

Los inductores de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de berotralstat, dando lugar a una menor eficacia de ORLADEYO. No se recomienda el uso de inductores de la P-gp con ORLADEYO.

Efectos sobre otros medicamentos:

- Sustratos de CYP2D6 y CYP3A4

ORLADEYO 150 mg una vez al día es un inhibidor moderado de CYP2D6 y CYP3A4. En el caso de medicamentos concomitantes con una ventana terapéutica estrecha que se metabolizan predominantemente por el CYP2D6 (por ejemplo, tioridazina, pimozida) o el CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, fentanilo), puede ser necesario un control adecuado y un ajuste de la dosis de estos medicamentos [véase Farmacología clínica].

Como inhibidor moderado de CYP3A4, ORLADEYO puede aumentar las concentraciones de anticonceptivos orales metabolizados por CYP3A4. La coadministración de ORLADEYO con desogestrel aumentó el AUC de etonogestrel (metabolito activo) en un 58%, la C_{máx} no se vio afectada. El efecto de ORLADEYO sobre la conversión CYP2C9 de desogestrel a etonogestrel fue insignificante. No se recomienda ningún ajuste de dosis para el uso concomitante de desogestrel.

- Sustratos de la P-gp

ORLADEYO a una dosis de 300 mg es un inhibidor de la P-gp. Puede ser necesario un control adecuado y un ajuste de la dosis en el caso de los sustratos de la P-gp, especialmente los que tienen una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, la digoxina) cuando se administran conjuntamente con ORLADEYO [véase Farmacología clínica].

Poblaciones Especiales:

- Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con berotralstat y durante al menos 1 mes después de la última dosis. ORLADEYO no está recomendado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

- Embarazo

No se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas para informar sobre los riesgos relacionados con el uso de ORLADEYO durante el embarazo. Los estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto con respecto a la toxicidad reproductiva.

- Lactancia

No existen datos sobre la presencia de berotralstat en la leche humana, sus efectos en el lactante o sus efectos en la producción de leche. Sin embargo, cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que el fármaco esté presente en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de ORLADEYO en la leche. No puede excluirse un riesgo para el niño lactante.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de ORLADEYO y cualquier efecto adverso potencial en el bebé amamantado de ORLADEYO o de la condición materna subyacente.

- Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de ORLADEYO fue evaluada en 28 pacientes adolescentes de 12 a <18 años en dos estudios (estudio controlado 302 y estudio de seguridad abierto 204). El perfil de seguridad y la tasa de ataques en el estudio fueron similares a los observados en adultos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ORLADEYO en pacientes pediátricos menores de 12 años.

- Uso geriátrico

La seguridad y eficacia de ORLADEYO fue evaluada en un subgrupo de pacientes (N=9) de edad ≥65 años en el Estudio 302. Los resultados del análisis de subgrupos por edad fueron coherentes con los resultados generales del estudio. El perfil de seguridad de otros 5 pacientes ancianos de edad ≥65 años inscritos en el estudio abierto de seguridad a largo plazo (Estudio 204) fue coherente con los datos del Ensayo 1 [véase Reacciones adversas, Farmacología clínica y Estudios clínicos].

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

- Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [véase Farmacología clínica]. No hay datos clínicos disponibles para el uso de ORLADEYO en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ESRD) que requieren

hemodiálisis. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ORLADEYO en pacientes con ESRD.

- Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Debe evitarse el uso de ORLADEYO en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh).

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario:

- Dosis recomendada

La dosis recomendada para pacientes de 12 años o más es de 150 mg de ORLADEYO una vez al día. La cápsula debe tomarse cada día, aproximadamente a la misma hora, con la comida.

- Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Debe evitarse el uso de ORLADEYO en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh).

- Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de ORLADEYO, el paciente debe tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible en el mismo día sin exceder una dosis por día.

ORLADEYO no está destinado para el tratamiento de los ataques agudos de AEH. Los pacientes no deben tomar dosis adicionales de ORLADEYO para tratar un ataque agudo de AEH.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N100

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
B06AC06	DIHIDROCLORURO DE BEROTRALSTAT	CÁPSULA DURA	150 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1.0.- mayo 2024 y la información para prescribir Versión 1.0.- junio 2024 allegados mediante Radicado 20241157275.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.5 del producto ORLADEYO se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo Berotralstat clorhidrato como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, considera que no está incluido en ninguna de las excepciones señaladas en dicho Decreto y, por lo tanto, recomienda la protección de la información no divulgada del producto de la referencia.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.9 LONSURF 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película

Expediente : 20245095
Radicado : 20221284457 / 20241218772
Fecha : 27/08/2024
Interesado : LES LABORATOIRES SERVIER

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de Trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (como hidrocloreto).

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas (Comprimido recubierto con película)

Indicaciones:

Cáncer colorrectal

Lonsurf está indicado en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCR) que hayan recibido dos regímenes previos de tratamiento anticanceroso incluyendo quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR.

Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se le considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

Cáncer gástrico

Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024009025 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.8 SEMNNMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

- Evaluación farmacológica
- Inserto, allegados mediante radicado 20241218772

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221284457 / 20241218772, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2024012732 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.9 SEMNNMB, donde para la indicación cáncer colorrectal metastásico (CCRM), la Sala realizó requerimientos relacionados con la incertidumbre del efecto del medicamento sobre la calidad de vida debido a los resultados heterogéneos de los estudios NCT01607957, J003-10040030, NCT01955837; solicitó justificar la indicación en pacientes con dos o menos líneas de tratamiento previas y presentar información clínica adicional sobre efectos en la calidad de vida, incluyendo los resultados del estudio NCT03306394 (PRECONNECT); para la indicación cáncer gástrico metastásico, la Sala realizó requerimientos relacionados con presentar información clínica adicional sobre los efectos en calidad de vida, debido a la incertidumbre de los resultados del estudio NCT02500043, teniendo en cuenta que se trata de pacientes con un buen estado funcional (ECOG 0-1) y el medicamento se administra en ciclos de lunes a viernes durante 2 semanas con descanso de 2 semanas y la toxicidad no es menor. El interesado no presenta respuesta a estos requerimientos.

En la respuesta al Auto, el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para la asociación de Trifluridina 15 mg y Tipiracilo 6,14 mg tabletas recubiertas (Lonsurf®) en la indicación: *“... en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que*

han recibido dos regímenes de tratamiento anticancerígeno previos que incluyen quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR”; asimismo, aprobación de inserto V.07.2024 allegado mediante Radicado 20241218772.

Como soporte clínico el interesado allega 3 estudio clínicos:

C-TASK FORCE fase 1/2 (Kuboki, 2017), abierto, un solo brazo que incluyó 21 pacientes y se determinó que la dosis recomendada para la fase 2 era FTD/TPI 35 mg/m² dos veces al día los días 1 a 5 y los días 8 a 12 en combinación con bevacizumab por vía intravenosa (IV) a 5 mg/kg los días 1 y 15, cada 4 semanas.

Ensayo danés (Pfeiffer, 2020), fue un estudio de fase 2, aleatorizado y abierto realizado en cuatro centros oncológicos en Dinamarca, los pacientes fueron inscritos y asignados al azar (1:1) para recibir FTD/TPI (35 mg/m² dos veces al día los días 1-5 y 8-12 cada 28 días) solo o combinado con bevacizumab (5 mg/kg los días 1 y 15) hasta la progresión, toxicidad inaceptable o decisión del paciente de retirarse. La aleatorización se estratificó por institución y estado de mutación RAS. El criterio de valoración principal fue la SLP evaluada por el investigador. Desde agosto de 2017 hasta octubre de 2018, se inscribieron 93 pacientes y se les asignó aleatoriamente a FTD/TPI + Bev (n = 46) o FTD/TPI (n = 47). Al corte de datos del 15 de febrero de 2019, la mediana de SLP (mSLP) fue de 4,6 meses (IC del 95 %: 3,5, 6,5) en el grupo DFT/TPI + Bev vs 2,6 meses (IC 95%: 1,6, 3,5) en el grupo FTD/TPI (índice de riesgo [HR] 0,45; IC del 95 %: 0,29, 0,72) p = 0,0015; y la mediana de SG (mOS) fue de 9,4 meses (IC del 95 %: 7,6, 10,7) frente a 6,7 meses (IC del 95 %: 4,9, 7,6), respectivamente.

Estudio NCT04737187 (SUNLIGHT, CL3-95005-007) de fase 3 multinacional, abierto, controlado, aleatorizado, de dos brazos, cuyo objetivo era demostrar la superioridad en términos de Supervivencia Global (SG) de la combinación Trifluridina/Tipiracilo (FTD/TPI) con bevacizumab versus la Monoterapia con FTD/TPI en pacientes con Cáncer Colorrectal metastásico (CCRM) que ya recibieron un máximo de 2 regímenes previos para la enfermedad avanzada y fueron refractarios o no pudieron tolerar su último régimen de quimioterapia.

Los criterios secundarios de valoración fueron la supervivencia sin progresión y la seguridad, incluido el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la puntuación (ECOG) de 0 o 1 a 2 o más (en una escala de 0 a 5, en la que las puntuaciones más altas indican mayor discapacidad).

Se asignó un total de 246 pacientes a cada grupo. La mediana de duración del seguimiento fue de 14,1 meses, la mediana de supervivencia global fue de 10,8 meses en el grupo de combinación y de 7,5 meses en el grupo de FTD-TPI (HR, 0,61; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,49 a 0,77; P<0,001).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses en el grupo de combinación y de 2,4 meses en el grupo FTD-TPI (HR, 0,44; IC del 95%, 0,36 a 0,54; $P < 0,001$). Los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron neutropenia, náuseas y anemia. No se notificaron muertes relacionadas con el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la puntuación ECOG del estado funcional de 0 o 1 a 2 o más fue de 9,3 meses en el grupo de combinación y de 6,3 meses en el grupo de FTD-TPI (cociente de riesgos instantáneos, 0,54; IC del 95%, 0,43 a 0,67).

Dado que no presentó respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2024012732 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.9 SEMNNIMB., la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica de FTD-TPI en las indicaciones 1) “... *monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se le considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti- VEGF y agentes anti-EGFR*” y 2) “... *monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada*”.

Adicionalmente, la Sala encuentra que la evidencia clínica disponible permite concluir que la administración de la asociación Trifluridina y Tipiracilo más Bevacizumab proporciona un efecto en sobrevida global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario, con un perfil de seguridad aceptable y por tanto recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información así:

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de Trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (como hidrocloreto).

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas (Comprimido recubierto con película)

Indicaciones:

Cáncer colorrectal metastásico (CCRM):

- Trifluridina/Tipiracilo (Lonsurf®) en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que han recibido dos regímenes de tratamiento anticancerígeno previos que incluyen quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Supresión de la médula ósea

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1,5 \cdot 10^9/L$, si el recuento de plaquetas es $< 75 \cdot 10^9/L$, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de Grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.

Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Lonsurf (ver sección 4.8). Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF). En los estudios RECOURSE, TAGS y SUNLIGHT, un 9,4%, 17,3% y 19,5% de pacientes en el grupo de Lonsurf respectivamente recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico. En el estudio SUNLIGHT, un 29,3% de pacientes en el grupo de Lonsurf con bevacizumab recibieron G-CSF, el 16,3% de ellos para uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea.

Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados cuidadosamente, y se debe administrar, según indicación clínica, antieméticos, antidiarreicos y otras medidas, tales como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina $[CrCl] < 15$ ml/min o que requieran diálisis), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes.

La incidencia global de acontecimientos adversos es similar en los subgrupos de pacientes con función renal normal ($CrCl \geq 90$ ml/min), leve ($CrCl = 60$ a 89 ml/min) o moderada ($CrCl = 30$ a 59 ml/min). Sin embargo, la incidencia de acontecimientos adversos

graves y acontecimientos adversos que conllevan una modificación de dosis tienden a aumentar con estadios más avanzados de insuficiencia renal. Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve.

Los pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} = 15$ a 29 ml/min) y dosis ajustada de inicio de 20 mg/m^2 dos veces al día tuvieron un perfil de seguridad acorde al perfil de seguridad de Lonsurf en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve. Su exposición a trifluridina fue similar a la de pacientes con función renal normal y su exposición a tipiracilo hidrocloreto fue mayor en comparación a los pacientes con función renal normal, insuficiencia renal leve y moderada.

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente cuando sean tratados con Lonsurf; los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D definidos por bilirrubina total $> 1,5 \times \text{ULN}$), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados).

Proteinuria

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

Intolerancia a la lactosa

Lonsurf contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben Lonsurf son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal.

Lonsurf como monoterapia

El perfil de seguridad de Lonsurf como monoterapia está basado en los datos agrupados de 1 114 pacientes con cáncer metastásico colorrectal o gástrico en estudios clínicos controlados de fase III. Las reacciones adversas más frecuentes (30%) son neutropenia (53% [34% > Grado 3]), náuseas (31% [1% > Grado 3]), fatiga 31% [4% > Grado 3], y anemia (30% [11% > Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis, o la interrupción de la dosis fueron: neutropenia, anemia, fatiga, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, y náuseas.

Lonsurf en combinación con bevacizumab

El perfil de seguridad de Lonsurf en combinación con bevacizumab está basado en los datos de 246 pacientes con cáncer colorrectal metastásico en el estudio clínico controlado de fase III (SUNLIGHT). Las reacciones adversas más frecuentes (30%) son neutropenia (69% [48% > Grado 3]), fatiga (35% [3% $\geq$ Grado 3]) y náuseas (33% [1% > Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis o la interrupción de la dosis de Lonsurf cuando se utilizó en combinación con bevacizumab fueron neutropenia, fatiga, trombocitopenia, náuseas y anemia.

Cuando Lonsurf se utilizó en combinación con bevacizumab, la frecuencia de las siguientes reacciones adversas aumentó en comparación con Lonsurf en monoterapia: neutropenia (69% vs 53%), neutropenia grave (48% vs 34%), trombocitopenia (24% vs 16%), estomatitis (11% vs 6%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en 533 pacientes tratados con cáncer colorrectal metastásico en el ensayo clínico Fase III (RECOURSE) controlado con placebo, en 335 pacientes tratados con cáncer gástrico metastásico en el ensayo clínico Fase III (TAGS) controlado con placebo, en 246 pacientes tratados con Lonsurf en monoterapia y en 246 pacientes tratados con Lonsurf en combinación con bevacizumab para el cáncer colorrectal metastásico en el estudio clínico controlado de Fase III (SUNLIGHT), se muestran en la Tabla 6. Estas reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y el término apropiado del Medical Dictionary for Regulatory (MedDRA) se utiliza para describir un cierto tipo de reacción medicamentosa y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas que se sabe que ocurren con Lonsurf administrado solo o con bevacizumab pueden producirse durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso si estas reacciones no se notificaron en ensayos clínicos con terapia combinada.

Las reacciones adversas se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); y raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$).

Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 6 - Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Lonsurf

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) ^a</u>	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Monoterapia	Combinación con bevacizumab
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior	Frecuente	-
	Sepsis neutropénica	Poco frecuente	-
	Infección del árbol biliar	Poco frecuente	-
	Infección	Poco frecuente	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Poco frecuente	Poco frecuente
	Infección bacteriana	Poco frecuente	-
	Infección por Cándida	Poco frecuente	-

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) ^a</u>	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Monoterapia	Combinación con bevacizumab
	Conjuntivitis	Poco frecuente	-
	Herpes zóster	Poco frecuente	-
	Gripe	Poco frecuente	-
	Infección del tracto respiratorio superior	Poco frecuente	-
	Enteritis infecciosa	Rara	-
	Shock séptico ^b	Rara	-
	Gingivitis	Rara	Poco frecuente
	Tiña del pie (tinea pedis)	Rara	-
	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuente	-

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Leucopenia	Muy frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Frecuente	Poco frecuente
	Linfopenia	Frecuente	Frecuente
	Pancitopenia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Eritropenia	Poco frecuente	-
	Leucocitosis	Poco frecuente	-
	Monocitopenia	Poco frecuente	-
	Monocitosis	Poco frecuente	-
	Granulocitopenia	Rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hipoalbuminemia	Frecuente	Poco frecuente
	Deshidratación	Poco frecuente	-
	Hiper glucemia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Hiperpotasemia	Poco frecuente	-
	Hipocalcemia	Poco frecuente	-
	Hipopotasemia	Poco frecuente	-
	Hiponatremia	Poco frecuente	-
	Hipofosfatemia	Poco frecuente	-
	Gota	Rara	-
	Hipernatremia	Rara	-
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuente	-
	Insomnio	Poco frecuente	-

Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Frecuente	Frecuente
	Mareo	Poco frecuente	Frecuente
	Cefalea	Poco frecuente	Frecuente
	Neuropatía periférica	Poco frecuente	Poco frecuente
	Parestesia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Letargia	Poco frecuente	-
	Neurotoxicidad	Poco frecuente	-
	Sensación de ardor	Rara	-
	Disestesia	Rara	-
	Hiperestesia	Rara	-
	Hipoestesia	Rara	-
	Síncope	Rara	-
Trastornos oculares	Catarata	Rara	-
	Diplopía	Rara	-
	Ojo seco	Rara	-

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) ^a	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Monoterapia	Combinación con bevacizumab
	Visión borrosa	Rara	-
	Agudeza visual disminuida	Rara	-
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente	-
	Molestia en el oído	Rara	-
Trastornos cardiacos	Angina de pecho	Poco frecuente	-
	Arritmia	Poco frecuente	-
	Palpitaciones	Poco frecuente	-
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuente	Frecuente
	Rubefacción	Poco frecuente	-
	Hipotensión	Poco frecuente	-
	Embolia	Rara	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente	Frecuente
	Embolia pulmonar ^b	Poco frecuente	-
	Disfonía	Poco frecuente	Poco frecuente
	Tos	Poco frecuente	-
	Epistaxis	Poco frecuente	-
	Rinorrea	Rara	Poco frecuente
	Dolor orofaríngeo	Rara	-
	Derrame pleural	Rara	-

Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
	Estomatitis	Frecuente	Muy frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Frecuente
	Íleo	Poco frecuente	-
	Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente	-
	Colitis	Poco frecuente	Poco frecuente
	Ulceración de la boca	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración oral	Poco frecuente	Frecuente
	Distensión abdominal	Poco frecuente	Poco frecuente
	Inflamación anal	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Flatulencia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Gastritis	Poco frecuente	-
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Poco frecuente	-
	Glositis	Poco frecuente	-
	Vaciamiento gástrico alterado	Poco frecuente	-
	Arcadas	Poco frecuente	-
	Trastorno dental	Poco frecuente	-
	Ascitis	Rara	-
	Pancreatitis aguda	Rara	-
	Subíleo	Rara	-
	Olor del aliento	Rara	-
	Pólipo bucal	Rara	-
	Enterocolitis hemorrágica	Rara	-
	Hemorragia gingival	Rara	-
	Esofagitis	Rara	-
	Enfermedad periodontal	Rara	-
	Proctalgia	Rara	-
	Reflujo gástrico	Rara	-
Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) ^a			
	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Monoterapia	Combinación con bevacizumab
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Frecuente
	Hepatotoxicidad	Poco frecuente	-
	Dilatación del conducto biliar	Rara	-

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Frecuente	Frecuente
	Piel seca	Frecuente	Frecuente
	Prurito	Frecuente	Poco frecuente
	Erupción cutánea	Frecuente	Poco frecuente
	Trastorno de las uñas	Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ^e	Poco frecuente	Poco frecuente
	Acné	Poco frecuente	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Urticaria	Poco frecuente	-
	Ampollas	Rara	-
	Eritema	Rara	-
	Reacción de fotosensibilidad	Rara	-
	Exfoliación de la piel	Rara	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Poco frecuente	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente	Frecuente
	Pérdida de fuerza muscular	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dolor en una extremidad	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dolor óseo	Poco frecuente	-
	Molestias en miembros	Poco frecuente	-
	Espasmos musculares	Poco frecuente	-
Trastornos renales y urinarios	Hinchazón articular	Rara	-
	Proteinuria	Frecuente	Poco frecuente
	Fallo renal	Poco frecuente	-
	Hematuria	Poco frecuente	-
	Trastorno de la micción	Poco frecuente	-
	Cistitis no infecciosa	Rara	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Leucocituria	Rara	-
	Trastorno menstrual	Rara	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
	Pirexia	Frecuente	Poco frecuente
	Inflamación de la mucosa	Frecuente	Poco frecuente
	Malestar general	Frecuente	-
	Edema	Frecuente	-
	Deterioro general del estado físico	Poco frecuente	-
	Dolor	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sensación de cambio de la temperatura corporal	Poco frecuente	-
	Xerosis	Rara	-

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) ^a</u>	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Monoterapia	Combinación con bevacizumab
	Proteína C reactiva elevada	Poco frecuente	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente	-
	Urea elevada en sangre	Poco frecuente	-
	Hematocrito disminuido	Poco frecuente	-
	Proporción normalizada internacional aumentada	Poco frecuente	-
	Tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada	Rara	-
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Rara	-
	Proteínas totales disminuidas	Rara	-

- a. Diferentes términos preferentes de MedDRA que se consideraron clínicamente similares han sido agrupados en un único término.
b. Los casos mortales han sido notificados.
c. Reacción cutánea de mano y pie.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes con 65 años de edad o mayores que recibieron Lonsurf como monoterapia tuvieron una mayor incidencia (25%) de los siguientes acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en comparación con los pacientes menores de 65 años: neutropenia (58,9% vs 48,2%), neutropenia grave (41,3% vs 27,9%), anemia (36,5% vs 25,2%), anemia grave (14,1% vs 8,9%), apetito disminuido (22,6% vs 17,4%), y trombocitopenia (21,4% vs 12,1%).

Cuando Lonsurf se utilizó en combinación con bevacizumab, los pacientes de 65 años o mayores tuvieron una incidencia mayor ($\geq 5\%$) de los siguientes acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en comparación con los pacientes menores de 65 años: neutropenia (75,0% vs 65,1%), neutropenia grave (57,0% vs 41,8%), fatiga (39,0% vs 32,2%), trombocitopenia (28,0% vs 20,5%) y estomatitis (14,0% vs 8,9%).

Infecciones

En los ensayos clínicos de Fase III controlados con placebo, las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con Lonsurf (5,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,8%).

En el estudio clínico en combinación con bevacizumab, las infecciones relacionadas con el tratamiento se produjeron de forma similar en los pacientes que recibieron Lonsurf con bevacizumab (2,8%) en comparación con los pacientes tratados con Lonsurf (2,4%).

Proteinuria

En los ensayos clínicos de Fase III controlados con placebo, se observó proteinuria relacionada con el tratamiento más frecuentemente en los pacientes tratados con Lonsurf (1,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (0,9%), todos ellos con Grado 1 o 2 de gravedad. En el estudio clínico en combinación con bevacizumab, se notificó una proteinuria de Grado 2 relacionada con el tratamiento en un paciente que recibió Lonsurf con bevacizumab (0,4%) y ninguna entre los pacientes tratados con Lonsurf.

Radioterapia

Hubo una incidencia ligeramente mayor de reacciones adversas en general hematológicas y relacionadas con mielosupresión en pacientes que recibieron radioterapia previa en comparación con los pacientes que no recibieron radioterapia previa en el ensayo clínico RECOURSE (54,6% versus 49,2%, respectivamente), a destacar que la neutropenia febril fue mayor en los pacientes tratados con Lonsurf y que recibieron radioterapia previa vs aquellos que no la recibieron

En el estudio clínico en combinación con bevacizumab, no se observó un aumento de la incidencia de reacciones adversas en general hematológicas y relacionadas con mielosupresión en pacientes que recibieron radioterapia previa en comparación con los pacientes que no recibieron radioterapia previa en ambos grupos del ensayo clínico SUNLIGHT: Lonsurf con bevacizumab (73,7% vs 77,4%) y en los pacientes tratados con Lonsurf (64,7% vs 67,7%).

Experiencia poscomercialización en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no resecable o recurrente

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con Lonsurf tras su aprobación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Sobredosis

La dosis más alta de Lonsurf administrada en ensayos clínicos fue 180 mg/m² al día. Las reacciones adversas notificadas en relación con sobredosis fueron coherentes con el perfil de seguridad establecido.

La complicación principal prevista de una sobredosis es la supresión de la médula ósea.

No se conoce un antídoto para una sobredosis de Lonsurf.

El control médico de una sobredosis debe incluir una atención médica de apoyo y terapia personalizada encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas que se presenten y a prevenir sus posibles complicaciones.

Interacciones:

Estudios in vitro indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del citocromo humano P450 (CYP). La evaluación in vitro mostró que ni trifluridina, ni tipiracilo hidrocloreto, ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP.

Estudios in vitro indicaron que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreto es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Lonsurf se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.

Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Lonsurf, pueden competir con el efector, trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, didanosina y abacavir.

Se desconoce si Lonsurf puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal

- Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 ml/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 ml/min)

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

- Insuficiencia renal grave (CrCl de 15 a 29 ml/min)

Se recomienda una dosis de inicio de 20 mg/m² dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal grave. Se permite una reducción de dosis hasta un mínimo de 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual (ver Tabla 5). No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, Tabla 3 y la Tabla 5

Tabla 5 – Dosis de inicio y reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave en base al ASC

Dosis reducida	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Dosis inicial					
20 mg/m ²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100
Reducción de dosis: De 20 mg/m ² a 15 mg/m ²					
15 mg/m ²	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

^a A una dosis total diaria de 50 mg, los pacientes deben tomar 1 comprimido de 20 mg/8,19 mg por la mañana y 2 comprimidos de 15 mg/6,14 mg por la noche.

- **Insuficiencia renal terminal (CrCl inferior a 15 ml/min o que requiere diálisis)**

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

- **Insuficiencia hepática leve**

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve.

- **Insuficiencia hepática moderada o grave**

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI, por sus siglas en inglés] Grupo C y D definidos por bilirrubina total $> 1,5 \times \text{ULN}$), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años. Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lonsurf en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en animales juveniles

En ratas tratadas con trifluridina/tipiracilo a dosis mayor o igual 50 mg/kg (aproximadamente 0.33 veces la exposición a la dosis clínica de 35 mg/m² dos veces al día) se observó toxicidad dental, incluyendo blanqueamiento, rotura y maloclusión (degeneración y desarreglo en los ameloblastos, células de la capa papilar y odontoblastos).

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente. Existen escasos datos de Lonsurf en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

Forma de administración

Lonsurf se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

En base a los resultados en animales, trifluridina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras tomen Lonsurf y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen Lonsurf y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si Lonsurf puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, y por tanto las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Los hombres con una pareja en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Lonsurf en mujeres embarazadas. En base al mecanismo de acción, se sospecha que trifluridina causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Lonsurf no se debe utilizar durante el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con Lonsurf.

Lactancia

Se desconoce si Lonsurf o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Lonsurf.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre el efecto de Lonsurf en la fertilidad humana. Los resultados de estudios con animales no indicaron un efecto de Lonsurf en la fertilidad de machos o hembras. Antes de iniciar el tratamiento con Lonsurf, se debe aconsejar a los pacientes que deseen concebir un hijo que soliciten asesoramiento relativo a la reproducción y criopreservación de óvulos o espermatozoides.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lonsurf sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer fatiga, mareo o malestar durante el tratamiento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Lonsurf debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

Posología

La dosis inicial recomendada de Lonsurf en adultos, en combinación con bevacizumab, es 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

Cuando Lonsurf se utiliza en combinación con bevacizumab para el tratamiento del CCR metastásico, la dosis de bevacizumab es de 5 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas. Consulte la información completa del producto para bevacizumab. La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 1). La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis.

Si se olvidan dosis o se posponen, el paciente no debe compensar las dosis olvidadas.

Tabla 1 – Cálculo de la dosis inicial en base al ASC

Dosis inicial	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Posología y forma de administración

Ajustes de dosis recomendados

Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual.

Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m² dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4.

Tabla 2 - Criterios de interrupción y reanudación de la dosis para toxicidades hematológicas relacionadas con mielosupresión

Parámetros	Criterios de interrupción	Criterios de reanudación ^a
Neutrófilos	$< 0.5 \times 10^9/L$	$\geq 1.5 \times 10^9/L$
Plaquetas	$< 50 \times 10^9/L$	$\geq 75 \times 10^9/L$

^a Criterios de reanudación aplicados al inicio del siguiente ciclo para todos los pacientes ^{*} independientemente de si cumplieron los criterios de interrupción o no.

Tabla 3 – Modificaciones recomendadas de la dosis para Lonsurf en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Reacciones adversas	Modificaciones recomendadas de la dosis
- Neutropenia febril. - Neutropenia ($< 0.5 \times 10^9/L$) o trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/L$) Grado 4 (CTCAE*) que ocasiona más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo. - Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o Grado 4 (CTCAE*); excepto para náuseas y/o vómitos de Grado 3 controlados con tratamiento antiemético o diarrea sensible a productos antidiarreicos.	- Interrumpa la dosificación hasta que la toxicidad retorne a Grado 1 o al nivel basal. - Cuando reanude la dosis, reduzca el nivel de la dosis en $5 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$, desde el nivel de dosis previo (Tabla 4) - Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínima de $20 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ dos veces al día (o $15 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ dos veces al día en insuficiencia renal grave). - No aumentar la dosis después de haberla reducido.

* CTCAE: Criterio común de terminología de acontecimientos adversos

Tabla 4 – Reducción de la dosis en base al ASC

Dosis reducida	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivel 1 de reducción de dosis: De 35 mg/m ² a 30 mg/m ²					
30 mg/m ²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
≥ 2,29	70	2	2	140	
Nivel 2 de reducción de dosis: De 30 mg/m ² a 25 mg/m ²					
25 mg/m ²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
Nivel 3 de reducción de dosis: De 25 mg/m ² a 20 mg/m ²					
20 mg/m ²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^a A una dosis total diaria de 50 mg, los pacientes deben tomar 1 comprimido de 20 mg/8,19 mg por la mañana y 2 comprimidos de 15 mg/6,14 mg por la noche.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01BC59	TRIFLURIDINA + TIPIRACILO HIDROCLORURO	TABLETA RECUBIERTA	15 mg + 6,14 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 9.0 del producto Lonsurf se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, la Sala recomienda incluir la indicación *“Trifluridina/Tipiracilo en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que han recibido dos regímenes de tratamiento anticancerígeno previos que incluyen quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR”* en los medicamentos cuyo principio activo sea bevacizumab.

3.1.1.10 LONSURF 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película

Expediente : 20245134
Radicado : 20221284482 / 20241221479
Fecha : 29/08/2024
Interesado : LES LABORATOIRES SERVIER

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (como hidrocloreto).

Forma farmacéutica:

Tabletas Recubiertas (Comprimido recubierto con película)

Indicaciones:Cáncer colorrectal

Lonsurf está indicado en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCR) que hayan recibido dos regímenes previos de tratamiento anticanceroso incluyendo quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR.

Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se le considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

Cáncer gástrico

Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012732 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.9 SEMNNMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario en la modalidad importar y vender.

-Evaluación farmacológica

-Inserto, allegados mediante radicado 20241221479

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221284482 / 20241221479, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2024012732 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.9 SEMNNMB, donde para la indicación cáncer colorrectal metastásico (CCRM), la Sala realizó requerimientos relacionados con la incertidumbre del efecto del medicamento sobre la calidad de vida debido a los resultados heterogéneos de los estudios NCT01607957, J003-10040030, NCT01955837; solicitó

justificar la indicación en pacientes con dos o menos líneas de tratamiento previas y presentar información clínica adicional sobre efectos en la calidad de vida, incluyendo los resultados del estudio NCT03306394 (PRECONNECT); para la indicación cáncer gástrico metastásico, la Sala realizó requerimientos relacionados con presentar información clínica adicional sobre los efectos en calidad de vida, debido a la incertidumbre de los resultados del estudio NCT02500043, teniendo en cuenta que se trata de pacientes con un buen estado funcional (ECOG 0-1) y el medicamento se administra en ciclos de lunes a viernes durante 2 semanas con descanso de 2 semanas y la toxicidad no es menor. El interesado no presenta respuesta a estos requerimientos.

En la respuesta al Auto, el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para la asociación de Trifluridina 20 mg y Tipiracilo 8,19 mg tabletas recubiertas (Lonsurf®) en la indicación: *“... en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que han recibido dos regímenes de tratamiento anticancerígeno previos que incluyen quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR”*; asimismo, aprobación de inserto V.07.2024 allegado mediante Radicado 20241221479.

Como soporte clínico el interesado allega 3 estudio clínicos:

C-TASK FORCE fase 1/2 (Kuboki, 2017), abierto, un solo brazo que incluyó 21 pacientes y se determinó que la dosis recomendada para la fase 2 era FTD/TPI 35 mg/m² dos veces al día los días 1 a 5 y los días 8 a 12 en combinación con bevacizumab por vía intravenosa (IV) a 5 mg/kg los días 1 y 15, cada 4 semanas.

Ensayo danés (Pfeiffer, 2020), fue un estudio de fase 2, aleatorizado y abierto realizado en cuatro centros oncológicos en Dinamarca, los pacientes fueron inscritos y asignados al azar (1:1) para recibir FTD/TPI (35 mg/m² dos veces al día los días 1-5 y 8-12 cada 28 días) solo o combinado con bevacizumab (5 mg/kg los días 1 y 15) hasta la progresión, toxicidad inaceptable o decisión del paciente de retirarse. La aleatorización se estratificó por institución y estado de mutación RAS. El criterio de valoración principal fue la SLP evaluada por el investigador. Desde agosto de 2017 hasta octubre de 2018, se inscribieron 93 pacientes y se les asignó aleatoriamente a FTD/TPI + Bev (n = 46) o FTD/TPI (n = 47). Al corte de datos del 15 de febrero de 2019, la mediana de SLP (mSLP) fue de 4,6 meses (IC del 95 %: 3,5, 6,5) en el grupo FTD/TPI + Bev vs 2,6 meses (IC 95%: 1,6, 3,5) en el grupo FTD/TPI (índice de riesgo [HR] 0,45; IC del 95 %: 0,29, 0,72) p = 0,0015; y la mediana de SG (mOS) fue de 9,4 meses (IC del 95 %: 7,6, 10,7) frente a 6,7 meses (IC del 95 %: 4,9, 7,6), respectivamente.

Estudio NCT04737187 (SUNLIGHT, CL3-95005-007) de fase 3 multinacional, abierto, controlado, aleatorizado, de dos brazos, cuyo objetivo era demostrar la superioridad en términos de Supervivencia Global (SG) de la combinación Trifluridina/Tipiracilo (FTD/TPI) con bevacizumab versus la Monoterapia con FTD/TPI en pacientes con Cáncer Colorrectal metastásico (CCRM) que ya recibieron un máximo de 2 regímenes previos para la

enfermedad avanzada y fueron refractarios o no pudieron tolerar su último régimen de quimioterapia.

Los criterios secundarios de valoración fueron la supervivencia sin progresión y la seguridad, incluido el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la puntuación (ECOG) de 0 o 1 a 2 o más (en una escala de 0 a 5, en la que las puntuaciones más altas indican mayor discapacidad).

Se asignó un total de 246 pacientes a cada grupo. La mediana de duración del seguimiento fue de 14,1 meses, la mediana de supervivencia global fue de 10,8 meses en el grupo de combinación y de 7,5 meses en el grupo de FTD-TPI (HR, 0,61; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,49 a 0,77; $P < 0,001$).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses en el grupo de combinación y de 2,4 meses en el grupo FTD-TPI (HR, 0,44; IC del 95%, 0,36 a 0,54; $P < 0,001$). Los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron neutropenia, náuseas y anemia. No se notificaron muertes relacionadas con el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la puntuación ECOG del estado funcional de 0 o 1 a 2 o más fue de 9,3 meses en el grupo de combinación y de 6,3 meses en el grupo de FTD-TPI (cociente de riesgos instantáneos, 0,54; IC del 95%, 0,43 a 0,67).

Dado que no presentó respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2024012732 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.1.9 SEMNNIMB., la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica de FTD-TPI en las indicaciones 1) *“... monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se le considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti- VEGF y agentes anti-EGFR”* y 2) *“... monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada”*.

Adicionalmente, la Sala encuentra que la evidencia clínica disponible permite concluir que la administración de la asociación Trifluridina y Tipiracilo más Bevacizumab proporciona un efecto en sobrevida global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario, con un perfil de seguridad aceptable y por tanto recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (como hidrocloreto).

Tabletas Recubiertas (Comprimido recubierto con película)

Indicaciones:

Cáncer colorrectal metastásico (CCRm):

- Trifluridina/Tipiracilo (Lonsurf®) en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que han recibido dos regímenes de tratamiento anticancerígeno previos que incluyen quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Supresión de la médula ósea

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1,5 \cdot 10^9/L$, si el recuento de plaquetas es $< 75 \cdot 10^9/L$, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de Grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.

Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Lonsurf (ver sección 4.8). Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF). En los estudios RECOURSE, TAGS y SUNLIGHT, un 9,4%, 17,3% y 19,5% de pacientes en el grupo de Lonsurf respectivamente recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico. En el estudio SUNLIGHT, un 29,3% de pacientes en el grupo de Lonsurf con bevacizumab recibieron G-CSF, el 16,3% de ellos para uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea.

Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados cuidadosamente, y se debe administrar, según indicación clínica,

antieméticos, antidiarreicos y otras medidas, tales como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 15 ml/min o que requieran diálisis), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes.

La incidencia global de acontecimientos adversos es similar en los subgrupos de pacientes con función renal normal (CrCl $\geq$ 90 ml/min), leve (CrCl = 60 a 89 ml/min) o moderada (CrCl = 30 a 59 ml/min). Sin embargo, la incidencia de acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que conllevan una modificación de dosis tienden a aumentar con estadios más avanzados de insuficiencia renal. Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl = 15 a 29 ml/min) y dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día tuvieron un perfil de seguridad acorde al perfil de seguridad de Lonsurf en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve. Su exposición a trifluridina fue similar a la de pacientes con función renal normal y su exposición a tipiracilo hidrocloreuro fue mayor en comparación a los pacientes con función renal normal, insuficiencia renal leve y moderada.

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente cuando sean tratados con Lonsurf; los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D definidos por bilirrubina total > 1,5 x ULN), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados).

Proteinuria

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

Intolerancia a la lactosa

Lonsurf contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben Lonsurf son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal.

Lonsurf como monoterapia

El perfil de seguridad de Lonsurf como monoterapia está basado en los datos agrupados de 1 114 pacientes con cáncer metastásico colorrectal o gástrico en estudios clínicos controlados de fase III. Las reacciones adversas más frecuentes (30%) son neutropenia (53% [34% > Grado 3]), náuseas (31% [1% > Grado 3]), fatiga 31% [4% > Grado 3]), y anemia (30% [11% > Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis, o la interrupción de la dosis fueron: neutropenia, anemia, fatiga, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, y náuseas.

Lonsurf en combinación con bevacizumab

El perfil de seguridad de Lonsurf en combinación con bevacizumab está basado en los datos de 246 pacientes con cáncer colorrectal metastásico en el estudio clínico controlado de fase III (SUNLIGHT). Las reacciones adversas más frecuentes (30%) son neutropenia (69% [48% > Grado 3]), fatiga (35% [3% $\geq$ Grado 3]) y náuseas (33% [1% > Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis o la interrupción de la dosis de Lonsurf cuando se utilizó en combinación con bevacizumab fueron neutropenia, fatiga, trombocitopenia, náuseas y anemia.

Cuando Lonsurf se utilizó en combinación con bevacizumab, la frecuencia de las siguientes reacciones adversas aumentó en comparación con Lonsurf en monoterapia: neutropenia (69% vs 53%), neutropenia grave (48% vs 34%), trombocitopenia (24% vs 16%), estomatitis (11% vs 6%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en 533 pacientes tratados con cáncer colorrectal metastásico en el ensayo clínico Fase III (RECOURSE) controlado con placebo, en 335

pacientes tratados con cáncer gástrico metastásico en el ensayo clínico Fase III (TAGS) controlado con placebo, en 246 pacientes tratados con Lonsurf en monoterapia y en 246 pacientes tratados con Lonsurf en combinación con bevacizumab para el cáncer colorrectal metastásico en el estudio clínico controlado de Fase III (SUNLIGHT), se muestran en la Tabla 6. Estas reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y el término apropiado del Medical Dictionary for Regulatory (MedDRA) se utiliza para describir un cierto tipo de reacción medicamentosa y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas que se sabe que ocurren con Lonsurf administrado solo o con bevacizumab pueden producirse durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso si estas reacciones no se notificaron en ensayos clínicos con terapia combinada.

Las reacciones adversas se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); y raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$).

Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 6 - Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Lonsurf

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) ^a</u>	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Monoterapia	Combinación con bevacizumab
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior	Frecuente	-
	Sepsis neutropénica	Poco frecuente	-
	Infección del árbol biliar	Poco frecuente	-
	Infección	Poco frecuente	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Poco frecuente	Poco frecuente
	Infección bacteriana	Poco frecuente	-
	Infección por Cándida	Poco frecuente	-

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) ^a	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Monoterapia	Combinación con bevacizumab
	Conjuntivitis	Poco frecuente	-
	Herpes zóster	Poco frecuente	-
	Gripe	Poco frecuente	-
	Infección del tracto respiratorio superior	Poco frecuente	-
	Enteritis infecciosa	Rara	-
	Shock séptico ^b	Rara	-
	Gingivitis	Rara	Poco frecuente
	Tiña del pie (tinea pedis)	Rara	-
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Dolor canceroso	Poco frecuente	-

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Leucopenia	Muy frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Frecuente	Poco frecuente
	Linfopenia	Frecuente	Frecuente
	Pancitopenia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Eritropenia	Poco frecuente	-
	Leucocitosis	Poco frecuente	-
	Monocitopenia	Poco frecuente	-
	Monocitosis	Poco frecuente	-
	Granulocitopenia	Rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hipoalbuminemia	Frecuente	Poco frecuente
	Deshidratación	Poco frecuente	-
	Hiper glucemia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Hiper potasemia	Poco frecuente	-
	Hipo calcemia	Poco frecuente	-
	Hipo potasemia	Poco frecuente	-
	Hipo natremia	Poco frecuente	-
	Hipo fosfatemia	Poco frecuente	-
	Gota	Rara	-
	Hipernatremia	Rara	-
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuente	-
	Insomnio	Poco frecuente	-

Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Frecuente	Frecuente
	Mareo	Poco frecuente	Frecuente
	Cefalea	Poco frecuente	Frecuente
	Neuropatía periférica	Poco frecuente	Poco frecuente
	Parestesia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Letargia	Poco frecuente	-
	Neurotoxicidad	Poco frecuente	-
	Sensación de ardor	Rara	-
	Disestesia	Rara	-
	Hiperestesia	Rara	-
	Hipoestesia	Rara	-
Trastornos oculares	Síncope	Rara	-
	Catarata	Rara	-
	Diplopía	Rara	-
	Ojo seco	Rara	-
Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) ^a			
Reacciones adversas		Frecuencia	
		Monoterapia	Combinación con bevacizumab
	Visión borrosa	Rara	-
	Agudeza visual disminuida	Rara	-
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente	-
	Molestia en el oído	Rara	-
Trastornos cardiacos	Angina de pecho	Poco frecuente	-
	Arritmia	Poco frecuente	-
	Palpitaciones	Poco frecuente	-
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuente	Frecuente
	Rubefacción	Poco frecuente	-
	Hipotensión	Poco frecuente	-
	Embolia	Rara	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente	Frecuente
	Embolia pulmonar ^b	Poco frecuente	-
	Disfonía	Poco frecuente	Poco frecuente
	Tos	Poco frecuente	-
	Epistaxis	Poco frecuente	-
	Rinorrea	Rara	Poco frecuente
	Dolor orofaríngeo	Rara	-
	Derrame pleural	Rara	-

Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
	Estomatitis	Frecuente	Muy frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Frecuente
	Íleo	Poco frecuente	-
	Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente	-
	Colitis	Poco frecuente	Poco frecuente
	Ulceración de la boca	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración oral	Poco frecuente	Frecuente
	Distensión abdominal	Poco frecuente	Poco frecuente
	Inflamación anal	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Flatulencia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Gastritis	Poco frecuente	-
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Poco frecuente	-
	Glositis	Poco frecuente	-
	Vaciamiento gástrico alterado	Poco frecuente	-
	Arcadas	Poco frecuente	-
	Trastorno dental	Poco frecuente	-
	Ascitis	Rara	-
	Pancreatitis aguda	Rara	-
	Subíleo	Rara	-
	Olor del aliento	Rara	-
	Pólipo bucal	Rara	-
	Enterocolitis hemorrágica	Rara	-
	Hemorragia gingival	Rara	-
	Esofagitis	Rara	-
	Enfermedad periodontal	Rara	-
	Proctalgia	Rara	-
	Reflujo gástrico	Rara	-
Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) ^a			
	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Monoterapia	Combinación con bevacizumab
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Frecuente
	Hepatotoxicidad	Poco frecuente	-
	Dilatación del conducto biliar	Rara	-

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Frecuente	Frecuente
	Piel seca	Frecuente	Frecuente
	Prurito	Frecuente	Poco frecuente
	Erupción cutánea	Frecuente	Poco frecuente
	Trastorno de las uñas	Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ^e	Poco frecuente	Poco frecuente
	Acné	Poco frecuente	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Urticaria	Poco frecuente	-
	Ampollas	Rara	-
	Eritema	Rara	-
	Reacción de fotosensibilidad	Rara	-
	Exfoliación de la piel	Rara	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Poco frecuente	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente	Frecuente
	Pérdida de fuerza muscular	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dolor en una extremidad	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dolor óseo	Poco frecuente	-
	Molestias en miembros	Poco frecuente	-
	Espasmos musculares	Poco frecuente	-
	Hinchazón articular	Rara	-
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente	Poco frecuente
	Fallo renal	Poco frecuente	-
	Hematuria	Poco frecuente	-
	Trastorno de la micción	Poco frecuente	-
	Cistitis no infecciosa	Rara	-
	Leucocituria	Rara	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastorno menstrual	Rara	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
	Pirexia	Frecuente	Poco frecuente
	Inflamación de la mucosa	Frecuente	Poco frecuente
	Malestar general	Frecuente	-
	Edema	Frecuente	-
	Deterioro general del estado físico	Poco frecuente	-
	Dolor	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sensación de cambio de la temperatura corporal	Poco frecuente	-
	Xerosis	Rara	-

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) ^a	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Monoterapia	Combinación con bevacizumab
	Proteína C reactiva elevada	Poco frecuente	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente	-
	Urea elevada en sangre	Poco frecuente	-
	Hematocrito disminuido	Poco frecuente	-
	Proporción normalizada internacional aumentada	Poco frecuente	-
	Tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada	Rara	-
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Rara	-
	Proteínas totales disminuidas	Rara	-

- a. Diferentes términos preferentes de MedDRA que se consideraron clínicamente similares han sido agrupados en un único término.
- b. Los casos mortales han sido notificados.
- c. Reacción cutánea de mano y pie.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes con 65 años de edad o mayores que recibieron Lonsurf como monoterapia tuvieron una mayor incidencia (25%) de los siguientes acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en comparación con los pacientes menores de 65 años: neutropenia (58,9% vs 48,2%), neutropenia grave (41,3% vs 27,9%), anemia (36,5% vs 25,2%), anemia grave (14,1% vs 8,9%), apetito disminuido (22,6% vs 17,4%), y trombocitopenia (21,4% vs 12,1%).

Cuando Lonsurf se utilizó en combinación con bevacizumab, los pacientes de 65 años o mayores tuvieron una incidencia mayor ($\geq 5\%$) de los siguientes acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en comparación con los pacientes menores de 65 años: neutropenia (75,0% vs 65,1%), neutropenia grave (57,0% vs 41,8%), fatiga (39,0% vs 32,2%), trombocitopenia (28,0% vs 20,5%) y estomatitis (14,0% vs 8,9%).

Infecciones

En los ensayos clínicos de Fase III controlados con placebo, las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con Lonsurf (5,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,8%).

En el estudio clínico en combinación con bevacizumab, las infecciones relacionadas con el tratamiento se produjeron de forma similar en los pacientes que recibieron Lonsurf con bevacizumab (2,8%) en comparación con los pacientes tratados con Lonsurf (2,4%).

Proteinuria

En los ensayos clínicos de Fase III controlados con placebo, se observó proteinuria relacionada con el tratamiento más frecuentemente en los pacientes tratados con Lonsurf (1,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (0,9%), todos ellos con Grado 1 o 2 de gravedad. En el estudio clínico en combinación con bevacizumab, se notificó una proteinuria de Grado 2 relacionada con el tratamiento en un paciente que recibió Lonsurf con bevacizumab (0,4%) y ninguna entre los pacientes tratados con Lonsurf.

Radioterapia

Hubo una incidencia ligeramente mayor de reacciones adversas en general hematológicas y relacionadas con mielosupresión en pacientes que recibieron radioterapia previa en comparación con los pacientes que no recibieron radioterapia previa en el ensayo clínico RECOURSE (54,6% versus 49,2%, respectivamente), a destacar que la neutropenia febril fue mayor en los pacientes tratados con Lonsurf y que recibieron radioterapia previa vs aquellos que no la recibieron

En el estudio clínico en combinación con bevacizumab, no se observó un aumento de la incidencia de reacciones adversas en general hematológicas y relacionadas con mielosupresión en pacientes que recibieron radioterapia previa en comparación con los pacientes que no recibieron radioterapia previa en ambos grupos del ensayo clínico SUNLIGHT: Lonsurf con bevacizumab (73,7% vs 77,4%) y en los pacientes tratados con Lonsurf (64,7% vs 67,7%).

Experiencia poscomercialización en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no resecable o recurrente

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con Lonsurf tras su aprobación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Sobredosis

La dosis más alta de Lonsurf administrada en ensayos clínicos fue 180 mg/m² al día. Las reacciones adversas notificadas en relación con sobredosis fueron coherentes con el perfil de seguridad establecido.

La complicación principal prevista de una sobredosis es la supresión de la médula ósea.

No se conoce un antídoto para una sobredosis de Lonsurf.

El control médico de una sobredosis debe incluir una atención médica de apoyo y terapia personalizada encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas que se presenten y a prevenir sus posibles complicaciones.

Interacciones:

Estudios in vitro indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del citocromo humano P450 (CYP). La evaluación in vitro mostró que ni trifluridina, ni tipiracilo hidrocloreto, ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP.

Estudios in vitro indicaron que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreto es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Lonsurf se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.

Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Lonsurf, pueden competir con el efector, trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, didanosina y abacavir.

Se desconoce si Lonsurf puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal

- **Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 ml/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 ml/min)**

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

- **Insuficiencia renal grave (CrCl de 15 a 29 ml/min)**

Se recomienda una dosis de inicio de 20 mg/m² dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal grave. Se permite una reducción de dosis hasta un mínimo de 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual (ver Tabla 5). No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, Tabla 3 y la Tabla 5

Tabla 5 – Dosis de inicio y reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave en base al ASC

Dosis reducida	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Dosis inicial					
20 mg/m ²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100
Reducción de dosis: De 20 mg/m ² a 15 mg/m ²					
15 mg/m ²	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

^a A una dosis total diaria de 50 mg, los pacientes deben tomar 1 comprimido de 20 mg/8,19 mg por la mañana y 2 comprimidos de 15 mg/6,14 mg por la noche.

- **Insuficiencia renal terminal (CrCl inferior a 15 ml/min o que requiere diálisis)**

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

- **Insuficiencia hepática leve**

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve.

- **Insuficiencia hepática moderada o grave**

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI, por sus siglas en inglés] Grupo C y D definidos por bilirrubina total $> 1,5 \times \text{ULN}$), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años. Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lonsurf en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en animales juveniles

En ratas tratadas con trifluridina/tipiracilo a dosis mayor o igual 50 mg/kg (aproximadamente 0.33 veces la exposición a la dosis clínica de 35 mg/m² dos veces al día) se observó toxicidad dental, incluyendo blanqueamiento, rotura y maloclusión (degeneración y desarreglo en los ameloblastos, células de la capa papilar y odontoblastos).

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente. Existen escasos datos de Lonsurf en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

Forma de administración

Lonsurf se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

En base a los resultados en animales, trifluridina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras tomen Lonsurf y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen Lonsurf y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si Lonsurf puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, y por tanto las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Los hombres con una pareja en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Lonsurf en mujeres embarazadas. En base al mecanismo de acción, se sospecha que trifluridina causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Lonsurf no se debe utilizar durante el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con Lonsurf.

Lactancia

Se desconoce si Lonsurf o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Lonsurf.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre el efecto de Lonsurf en la fertilidad humana. Los resultados de estudios con animales no indicaron un efecto de Lonsurf en la fertilidad de machos o hembras. Antes de iniciar el tratamiento con Lonsurf, se debe aconsejar a los pacientes que deseen concebir un hijo que soliciten asesoramiento relativo a la reproducción y criopreservación de óvulos o espermatozoides.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lonsurf sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer fatiga, mareo o malestar durante el tratamiento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Lonsurf debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

Posología

La dosis inicial recomendada de Lonsurf en adultos, en combinación con bevacizumab, es 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

Cuando Lonsurf se utiliza en combinación con bevacizumab para el tratamiento del CCR metastásico, la dosis de bevacizumab es de 5 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas. Consulte la información completa del producto para bevacizumab. La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 1). La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis.

Si se olvidan dosis o se posponen, el paciente no debe compensar las dosis olvidadas.

Tabla 1 – Cálculo de la dosis inicial en base al ASC

Dosis inicial	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Posología y forma de administración

Ajustes de dosis recomendados

Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual.

Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m² dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4.

Tabla 2 - Criterios de interrupción y reanudación de la dosis para toxicidades hematológicas relacionadas con mielosupresión

Parámetros	Criterios de interrupción	Criterios de reanudación ^a
Neutrófilos	$< 0.5 \times 10^9/L$	$\geq 1.5 \times 10^9/L$
Plaquetas	$< 50 \times 10^9/L$	$\geq 75 \times 10^9/L$

^a Criterios de reanudación aplicados al inicio del siguiente ciclo para todos los pacientes ^{*} independientemente de si cumplieron los criterios de interrupción o no.

Tabla 3 – Modificaciones recomendadas de la dosis para Lonsurf en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Reacciones adversas	Modificaciones recomendadas de la dosis
- Neutropenia febril. - Neutropenia ($< 0.5 \times 10^9/L$) o trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/L$) Grado 4 (CTCAE*) que ocasiona más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo. - Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o Grado 4 (CTCAE*); excepto para náuseas y/o vómitos de Grado 3 controlados con tratamiento antiemético o diarrea sensible a productos antidiarreicos.	- Interrumpa la dosificación hasta que la toxicidad retorne a Grado 1 o al nivel basal. - Cuando reanude la dosis, reduzca el nivel de la dosis en $5 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$, desde el nivel de dosis previo (Tabla 4) - Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínima de $20 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ dos veces al día (o $15 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ dos veces al día en insuficiencia renal grave). - No aumentar la dosis después de haberla reducido.

* CTCAE: Criterio común de terminología de acontecimientos adversos

Tabla 4 – Reducción de la dosis en base al ASC

Dosis reducida	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivel 1 de reducción de dosis: De 35 mg/m ² a 30 mg/m ²					
30 mg/m ²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
≥ 2,29	70	2	2	140	
Nivel 2 de reducción de dosis: De 30 mg/m ² a 25 mg/m ²					
25 mg/m ²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
Nivel 3 de reducción de dosis: De 25 mg/m ² a 20 mg/m ²					
20 mg/m ²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^a A una dosis total diaria de 50 mg, los pacientes deben tomar 1 comprimido de 20 mg/8,19 mg por la mañana y 2 comprimidos de 15 mg/6,14 mg por la noche.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01BC59	TRIFLURIDINA + TIPIRACILO HIDROCLORURO	TABLETA RECUBIERTA	20 mg + 8,19 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 9.0 del producto Lonsurf se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, la Sala recomienda incluir la indicación *“Trifluridina/Tipiracilo en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) que han recibido dos regímenes de tratamiento anticancerígeno previos que incluyen quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR”* en los medicamentos cuyo principio activo sea bevacizumab.

3.1.1.11 DROVELIS TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20223626
Radicado : 20221033340 / 20241176684/20241105296
Fecha : 16/07/2024
Interesado : GEDEON RICHTER COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada comprimido activo (rosa) contiene 3 mg de drospirenona y estetrol monohidrato equivalente a 14,2 mg de estetrol.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Anticoncepción oral.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024011749 emitido mediante Acta No. 08 de 2023 numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión revisión 19 de mayo 2021 allegados mediante radicado 20221033340
- IPP versión revisión 19 de mayo 2021 allegados mediante radicado 20221033340

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221033340, 20241176684 y 20241105296, referente al producto Drovelis® tabletas recubiertas, correspondiente al comprimido activo (de color rosa) que contiene 3 mg de drospirenona y estetrol monohidrato, equivalente a 14,2 mg de estetrol, la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos encuentra que el interesado responde al requerimiento emitido en Acta No. 08 de 2023 numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada comprimido activo (rosa) contiene 3 mg de drospirenona y estetrol monohidrato equivalente a 14,2 mg de estetrol.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Anticoncepción oral.

Contraindicaciones:

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
- TEV - TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de TEV (p. ej. trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- TEA - TEA actual, antecedentes de TEA (p. ej. infarto de miocardio [IM]) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular - ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio [AIT]).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares;
 - hipertensión grave;
 - dislipoproteinemia grave.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Drovelis antes de que decida empezar a tomar Drovelis.

Si alguna de estas afecciones o alguno de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si debe interrumpir el uso de Drovelis. Todos los datos que se presentan a continuación se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con AHC que contienen etinilestradiol. Drovelis contiene estetrol. Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen estetrol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Drovelis.

En caso sospecha o confirmación de TEV o TEA, debe interrumpirse el uso de AHC. En caso de iniciar tratamiento anticoagulante, debe iniciarse una anticoncepción no hormonal adecuada alternativa debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

Trastornos circulatorios

Riesgo de TEV

El uso de cualquier AHC aumenta el riesgo de TEV, comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen etinilestradiol a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) combinado con levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Drovelis con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo conocido de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con AHC, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso.

También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10 000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en alguna mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) muestran que, de cada 10 000 mujeres, entre 6 a 12 presentarán un TEV en un año.

Se estima¹ que de cada 10 000 mujeres que utilizan un AHC que contiene etinilestradiol y drospirenona, entre 9 y 12 mujeres presentarán una TEV en un año; esto se compara con unas 62 de cada 10 000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con AHC que contienen estetrol y drospirenona con el riesgo con AHC que contienen levonorgestrel a dosis baja.

El número de TEV por año con AHC a dosis baja es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el periodo posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, como, por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla 1).

Drovelis está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores

individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla 1: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que
Nota: la inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión de >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Drovelis.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de TEV en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

¹Estas incidencias se calcularon a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando los riesgos relativos para los diferentes productos en comparación con los AHC que contienen levonorgestrel.

² Punto medio del intervalo de 5-7 por cada 10 000 mujeres año (AM), basado en un riesgo relativo para los AHC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente de 2,3 frente a 3,6.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio.

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP))

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de TVP pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna;
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta solo al ponerse de pie o al caminar;
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de EP pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada;
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- Dolor torácico agudo;
- Aturdimiento intenso o mareo
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta la pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de TEA

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio (IM)) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio (AIT), ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla 2). Drovelis está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

105

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p.ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación dislipoproteinemia y eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA:

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender
- dificultad repentina de visión en uno ojo o en ambos
- cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida
- pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de un infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Tumores

En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHCs que contienen etinilestradiol durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los factores de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

Con el uso de AHCs a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AHCs que contienen estetrol.

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente aumentado (RR = 1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que están tomando AHCs que contienen etinilestradiol. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHCs. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AHCs es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama.

Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AHC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos de cáncer diagnosticados en las mujeres que no los han tomado nunca. El patrón observado de aumento del riesgo se puede deber a un diagnóstico precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AHCs, a los efectos biológicos de los AHCs o a una combinación de ambos factores.

En casos raros, se ha notificado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AHCs que contienen etinilestradiol. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intrabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AHCs, se presentan dolor grave en la parte superior del abdomen, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas por infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN), significativamente más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHCs. Las mujeres que toman medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol tuvieron una tasa de aumento de la ALT similar a la de aquellas mujeres que no tomaron estrógenos; sin embargo, debido al número limitado de las mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda proceder con precaución con la administración conjunta con la pauta terapéutica combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.

Otras condiciones

El componente progestágeno en Drovelis, drospirenona, es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos, no se esperarán aumentos de los niveles de potasio. No obstante, en un estudio clínico con drospirenona, en algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron ligeramente, pero no de forma significativa, durante la toma de 3 mg de drospirenona durante 14 días. Por lo tanto, se recomienda comprobar los niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento con Drovelis en pacientes con insuficiencia renal y unos niveles séricos de potasio antes del tratamiento en el rango superior del intervalo de referencia, y especialmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHCs.

Aunque se han notificado leves incrementos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AHCs, los aumentos clínicamente significativos son raros. No se ha establecido una relación entre el uso de AHC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AHC se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa sostenida, el médico, como precaución, debe suspender el uso del AHC y tratar la hipertensión. Si se considera que es adecuado, el uso de AHCs se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo.

Se ha notificado que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto con el embarazo como con el uso de AHCs; sin embargo, la evidencia de que exista una relación con la utilización de AHCs no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender el uso de AHCs hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AHCs.

Aunque los AHCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AHCs a dosis bajas (que contienen <50 µg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AHC, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha informado del empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa durante la utilización de AHCs.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma grávidico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHCs.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Drovelis se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y por las advertencias. Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Drovelis en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AHCs puede verse reducida en caso de que se olvide tomar las tabletas, trastornos gastrointestinales durante la toma de las tabletas rosas activas o con el uso concomitante de medicamentos.

Control del ciclo

Con todos los AHC pueden producirse sangrados irregulares (manchado o sangrado), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular solo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Drovelis y sufrieron un manchado o sangrado irregular varió entre el 14 y el 20 %. La mayoría de estos episodios solo dieron lugar a manchado.

Si las irregularidades en los sangrados persisten o se producen después de ciclos previos regulares, se deben considerar causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre estas medidas se puede considerar el legrado.

En un pequeño porcentaje de mujeres (6-8 %), puede que el sangrado por privación no se produzca durante la fase de tabletas de placebo. Si no hay sangrado por privación y Drovelis se ha tomado según las instrucciones del médico, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, debe descartarse un embarazo antes de continuar con el uso de Drovelis, si Drovelis no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas consecutivas de sangrado por privación.

Análisis de laboratorio

El uso de anticonceptivos esteroideos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina transportadora de corticoesteroides (GFC) y fracciones lípido/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis.

En general, los cambios se mantienen dentro de los límites normales del laboratorio. La drospirenona provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad antimineralocorticoide.

Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Drovelis son metrorragia (4,3 %), cefalea (3,2 %), acné (3,2 %), hemorragia vaginal (2,7 %) y dismenorrea (2,4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han identificado se enumeran a continuación (ver tabla 3).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos de MedDRA y se clasifican en grupos de frecuencia utilizando la siguiente convención: frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Infecciones fúngicas Infecciones vaginales Infecciones urinarias	Mastitis
Neoplasias benignas, malignas			Fibroadenoma de mama

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastorno del apetito	Hiperpotasemia Retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo ⁽¹⁾ Trastorno de la libido	Depresión ⁽²⁾ Trastorno de ansiedad ⁽³⁾ Insomnio Trastorno emocional ⁽⁴⁾ Estrés	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña Mareo Parestesia Somnolencia	Amnesia
Trastornos oculares			Alteración visual Visión borrosa Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos vasculares		Sofocos	Hipertensión Trombosis venosa Tromboflebitis Hipotensión Venas varicosas
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Náuseas	Distensión abdominal Vómitos Diarrea	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Colitis Trastornos de la motilidad gastrointestinal Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Sequedad de boca Hinchazón de los labios
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Hiperhidrosis ⁽⁵⁾ Trastornos de la piel ⁽⁶⁾	Dermatitis ⁽⁷⁾ Trastorno de la pigmentación ⁽⁸⁾ Hirsutismo Seborrea

Gideon Richter Colombia

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
			Prurito Hinchazón de la cara Urticaria Coloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda	Espasmos musculares Molestias en las extremidades Inflamación articular Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios			Espasmo vesical Olor de la orina anómalo
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Embarazo ectópico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama Metrorragia Hemorragia vaginal Dismenorrea Menorragia	Sangrado por privación anormal ⁽⁹⁾ Hinchazón de las mamas Trastorno vulvovaginal ⁽¹⁰⁾ Secreción vaginal Síndrome premenstrual Masa en la mama ⁽¹¹⁾ Espasmo uterino Hemorragia uterina Menometrorragia Dispareunia	Quiste de ovario Trastorno de la lactancia Trastorno del endometrio Hemorragia uterina disfuncional Dolor pélvico Trastorno del pezón Decoloración de la mama Hemorragia coital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Edema Dolor torácico Sensación anormal	Malestar general ⁽¹²⁾ Dolor Hipertermia
Exploraciones complementarias	Fluctuación de peso	Aumento de enzimas hepáticas Lípidos anómalos	Presión arterial aumentada Prueba de función renal anormal Aumento del potasio en sangre Aumento de la glucemia Hemoglobina reducida Disminución de la ferritina sérica Sangre en la orina

⁽¹⁾ incluyendo labilidad afectiva, ira, estado de euforia, irritabilidad, estado de ánimo alterado y cambios de humor

⁽²⁾ incluyendo estado de ánimo depresivo, síntomas depresivos, ganas de llorar y depresión

⁽³⁾ incluyendo agitación, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada y ataque de pánico

⁽⁴⁾ incluyendo trastorno emocional, angustia emocional y llanto

⁽⁵⁾ incluyendo sudoración nocturna, hiperhidrosis y el sudor frío

- (⁶) incluyendo sequedad de la piel, erupción cutánea e hinchazón de la piel
- (⁷) incluyendo dermatitis y eccema
- (⁸) incluyendo cloasma e hiperpigmentación de la piel
- (⁹) incluyendo metrorragia de privación anormal, amenorrea, trastornos menstruales, menstruación irregular, oligomenorrea y polimenorrea
- (¹⁰) incluyendo olor vaginal, molestias vulvovaginales, sequedad vulvovaginal, dolor vulvovaginal, prurito vulvovaginal y sensación de ardor vulvovaginal
- (¹¹) incluyendo masa en la mama y enfermedad de la mama fibroquística
- (¹²) incluyendo malestar general y deterioro del estado funcional

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs.

Los siguientes acontecimientos adversos graves se han notificado en mujeres que utilizan AHCs:

- Trastornos tromboembólicos venosos;
- Trastornos tromboembólicos arteriales;
- Hipertensión;
- Tumores hepáticos;
- Aparición o empeoramiento de afecciones para las que la asociación con el uso de AHC no es concluyente: Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestásica;
- Cloasma;
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir exacerbar los síntomas del angioedema.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama aumenta de forma muy leve entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, este aumento es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Se desconoce si la causa es el uso de AHC.

Interacciones

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos (inductores enzimáticos) pueden causar sangrado intermenstrual y/o el fracaso del anticonceptivo.

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre Drovelis

Pueden aparecer interacciones con medicamentos inductores de enzimas microsomales.

Esto puede producir un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y puede dar lugar a sangrado intermenstrual y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva.

- Manejo

La inducción enzimática se puede producir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Tras la interrupción del tratamiento, la inducción enzimática puede prolongarse hasta 4 semanas.

- Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AHC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tratamiento con el medicamento concomitante y durante 28 días después de su interrupción. Si el tratamiento con alguno de estos medicamentos se prolonga más allá del final de las tabletas rosas activas del envase del AHC, las tabletas blancas de placebo deben desecharse y se debe iniciar siguiente blíster del AHC de inmediato.

- Tratamiento de larga duración

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo no hormonal fiable.

Las siguientes interacciones se han notificado en la literatura médica.

Medicamentos que aumentan el aclaramiento de los AHC (inducción enzimática), por ejemplo:

barbitúricos, bosentán, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicamentos para el VIH (p. ej., ritonavir, nevirapina y efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos a base de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Medicamentos con efectos variables sobre el aclaramiento de los AHC: Muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos, cuando se administran concomitantemente con los AHCs. Estos cambios pueden ser clínicamente significativos en algunos casos.

Por lo tanto, se debe consultar la ficha técnica de la medicación concomitante para el VIH/VHC para identificar las posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos deben usar un método anticonceptivo de barrera adicional.

Medicamentos que reducen el aclaramiento de los AHC (inhibidores enzimáticos):

La relevancia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de estrógenos o progestágenos, o ambas.

- **Posibles interacciones con drospirenona:**

En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día) / etinilestradiol (0,02 mg/día), la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol durante 10 días aumentó el área bajo la curva durante un periodo de 24 horas (AUC(0-24 h)) de drospirenona (y etinilestradiol) en 2,7 veces (y 1,4 veces, respectivamente).

- **Posibles interacciones con estetrol:**

Estetrol es glucuronizado predominantemente por la enzima UDP- glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7. No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con estetrol y el inhibidor potente de la UGT ácido valproico.

Efectos de Drovelis sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

En base a los estudios de inhibición in vitro y los estudios de interacción in vivo en las voluntarias que toman omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, una interacción de la drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros principios activos es poco probable.

En base a los estudios de inhibición in vitro, una interacción del estetrol contenido en Drovelis con el metabolismo de otros principios activos es poco probable.

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con los medicamentos para el VHC que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT en las mujeres que toman medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHC. Las mujeres con medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol tuvieron una tasa de aumento de la ALT similares a las de no recibir ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de las mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda proceder con precaución con la administración conjunta con la pauta terapéutica de combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio. Sin embargo, no se ha estudiado el uso concomitante de Drovelis con antagonistas de la aldosterona o

diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, deben analizarse los niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Poblaciones Especiales:

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Drovelis no está indicado después de la menopausia.

Insuficiencia renal

Drovelis no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal.

Drovelis está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos con Drovelis en pacientes con insuficiencia hepática.

Drovelis está contraindicado en pacientes con una enfermedad hepática grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Drovelis solo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Drovelis en adolescentes menores de 16 años de edad. No se dispone de datos.

Sobredosis

Aún no ha habido ninguna experiencia de sobredosis con Drovelis. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden producirse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos rosas activos son náuseas, vómitos y sangrado por privación. El sangrado por privación puede ocurrir incluso en chicas antes de la menarquia, si accidentalmente toman el medicamento. No hay antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración:

Cómo tomar Drovelis

Vía oral.

Se debe tomar una tableta al día durante 28 días consecutivos. Las tabletas se deben tomar todos los días, aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blíster. Cada envase comienza con 24 tabletas rosas activas,

seguidos de 4 tabletas blancas de placebo. Cada envase nuevo se comienza el día siguiente de la última tableta del envase anterior.

Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. Se debe colocar en el blíster de tabletas la pegatina correspondiente al día de la semana en que se ha tomado la primera tableta.

El sangrado por privación comienza generalmente 2 - 3 días después de empezar las tabletas blancas de placebo y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar Drovelis

- Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el último mes) Las tabletas se empezarán a tomar el primer día del ciclo menstrual de la mujer (es decir, el primer día de sangrado menstrual). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Si la primera tableta se toma en los días 2 a 5 de la menstruación de la mujer, este medicamento no será eficaz hasta después de los primeros 7 días consecutivos de la toma de la tableta rosa activa. Por lo tanto, también debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable, como el preservativo, durante esos primeros 7 días. La posibilidad de embarazo debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Drovelis.

- Cambio de un AHC (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)
La mujer debería empezar a tomar Drovelis preferiblemente al día siguiente de la última tableta activa (la última tableta que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin tabletas o con tabletas de placebo de su AOC anterior.
- En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Drovelis preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.
- Cambio de un método solo con progestágeno (tableta de solo progestágeno, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno

La mujer puede cambiar cualquier día de la tableta de solo progestágeno (de un implante o SIU, el día de su extracción, y de un inyectable, el día en el que debiera administrarse la siguiente inyección), pero en todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días de la toma de tabletas.

- Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre
Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se debe aconsejar que utilice, además, un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días. No obstante, si ha mantenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer periodo menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de alguna tableta

Las tabletas blancas de placebo de la última fila del blíster pueden omitirse. Sin embargo, se deben desechar para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de tabletas de placebo.

Las siguientes recomendaciones solo se refieren a tabletas rosas activas olvidadas:

Si han transcurrido menos de 24 horas desde que la usuaria olvidó tomar cualquiera de las tabletas rosas activas, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer deberá tomar la tableta tan pronto como sea posible y continuar tomando las siguientes tabletas a la hora habitual.

Si han transcurrido más de 24 horas desde que olvidó tomar cualquiera tableta rosa activa, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con las tabletas olvidadas puede seguir las dos reglas básicas siguientes:

El intervalo recomendado para las tabletas sin hormonas es de 4 días, por lo que la toma de tabletas nunca debe interrumpirse durante más de 7 días.

Para conseguir una supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario- ovárico se necesitan siete días de toma ininterrumpida de tabletas rosas activos.

En consecuencia, pueden aplicarse las siguientes recomendaciones en la práctica diaria:

Día 1 a 7

La usuaria debe tomar la última tableta olvidada lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos tabletas a la vez. Después debe tomar las tabletas a la hora habitual. Además, se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera, como un preservativo, hasta que se hayan completado los 7 días de toma ininterrumpida de las tabletas rosas activas. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los 7 días anteriores, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantas más tabletas se olviden y cuanto más cerca se esté de la fase de tabletas de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 8 a 17

La usuaria debe tomar la última tableta olvidada lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos tabletas a la vez. Después debe continuar tomando las siguientes tabletas a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado correctamente las tabletas en los 7 días anteriores a la primera tableta olvidada, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado más de 1 tableta, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales hasta que se hayan completado los 7 días de toma ininterrumpida de las tabletas rosas activas.

Día 18 a 24

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la proximidad de la fase de tabletas de placebo. Sin embargo, si se ajusta el calendario de toma de tabletas, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, si se sigue cualquiera de las dos opciones siguientes, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que las tabletas se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al olvido de la tableta. Si este no es el caso, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones anticonceptivas adicionales hasta que haya completado 7 días de toma ininterrumpida de tabletas rosas activas.

La usuaria debe tomar la última tableta olvidada lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos tabletas a la vez. Después seguirá tomando las tabletas a la hora habitual, hasta que las tabletas rosas activas se hayan acabado. Las 4 tabletas de placebo de la última fila deben desecharse. Empezará a tomar las tabletas activas del siguiente blíster de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga un sangrado por privación antes de finalizar las tabletas rosas activas del segundo blíster, pero puede presentar manchado o sangrado intermenstrual en los días que toma las tabletas rosas activas.

También se puede aconsejar a la mujer que deje de tomar las tabletas rosas activas del blíster actual. A continuación, deberá tomar las tabletas blancas de placebo de la última fila durante un máximo de 4 días, incluidos los días en que olvidó tomar las tabletas y, posteriormente, continuar con el siguiente blíster.

Si la mujer se olvidó de tomar las tabletas y, posteriormente, no presenta sangrado por privación en la fase de tabletas placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de la tableta rosa activa, se deberá tomar una nueva tableta activa (de sustitución) lo antes posible. Si es posible, la nueva tableta rosa activa se deberá tomar en las 24 horas siguientes a la hora habitual en que se toma la tableta. Si han transcurrido más de 24 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvido de tomar las tabletas de la sección 4.2, “Conducta a seguir si se olvida la toma de alguna tableta”. Si la mujer no desea cambiar

su calendario normal de toma de tabletas, deberá tomar la (las) tableta(s) rosas activas adicionales que necesite de otro blíster.

Cómo retrasar una hemorragia por privación

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro blíster de Drovelis sin tomar las tabletas blancas de placebo del blíster actual. Esta pauta puede prolongarse durante el tiempo que se desee, hasta que las tabletas rosas activas del segundo blíster se terminen. Durante este periodo de prolongación, la mujer puede presentar sangrado intermenstrual o manchado. A continuación, se reanuda la toma regular de Drovelis después de la fase de tabletas de placebo.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de tabletas de placebo los días que desee. Cuanto más breve sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga un sangrado por privación y pueda presentar sangrado intermenstrual y manchado durante la toma del siguiente blíster (igual que cuando se retrasa un período).

Grupo etario: Drovelis solo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Drovelis en adolescentes menores de 16 años de edad. Drovelis no está indicado después de la menopausia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 9.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto revisión 19 de mayo 2021 y la información para prescribir revisión 19 de mayo 2021 allegados mediante Radicado 20221033340.

En respuesta al concepto de la Sala en cuanto a recomendar la negación de la declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, el interesado argumenta que el estetrol (E4) es producido únicamente durante el embarazo humano y llega a la circulación materna a través de la placenta, es un estrógeno natural, tolerado en concentraciones sustanciales tanto por el feto como por la madre, además afirma que E4 no es un profármaco ni un metabolito de ninguna otra sustancia activa en un medicamento autorizado.

Los argumentos del interesado no desvirtúan el concepto de la Sala en cuanto a que estetrol (E4) es una versión sintética de un producto natural producido por el hígado fetal humano, por tanto, la Sala ratifica la recomendación de negar la declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo Decreto 2085 de 2002.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.7 del producto DROVELIS se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.12 RETSEVMO® 40mg

Expediente : 20232107
Radicado : 20221137360 / 20241228334
Fecha : 05/09/2024
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición: Selpercatinib 40mg

Forma farmacéutica: Cápsulas dura

Indicaciones:

Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con fusión del gen RET positiva RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva.

Cáncer de tiroides medular con RET mutante

RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica.

Cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva

RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva

que requieren terapia sistémica y que son resistentes al tratamiento con yodo radiactivo (si el yodo radiactivo estuviese indicado).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012535 emitido mediante Acta No. 03 de 2023 numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB, segunda parte, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CDS11MAR24 PTC v3.0 (24Apr24) allegados mediante radicado 20241228334
- IPP versión CDS11MAR24 PTC v3.0 (24Apr24) allegados mediante radicado 20241228334

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221137360 / 20241228334 el interesado da respuesta al auto del Acta No. 03 del 2023, segunda parte, numeral 3.1.1.1., para continuar el proceso de evaluación farmacológica para el producto selpercatinib cápsula dura 40 mg, para las siguientes tres indicaciones:

- ***“Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) metastásico con fusión del gen RET positiva”.***
- ***“Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica”.***
- ***“Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva que requieren terapia sistémica y que son resistentes al tratamiento con yodo radiactivo (si el yodo radiactivo estuviese indicado)”.***

Como respuesta el interesado proporciona información actualizada del estudio clínico NCT03157128 - LIBRETTO-001 con corte mayo 2023 y datos de 2 estudios fase 3 de eficacia y seguridad calificados como confirmatorios:

El primero NCT04194944 (LIBRETTO-431) (CPCNP) - Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con fusión del gen RET positivo, incluyó pacientes mayores de 18 años que se asignaron al azar para recibir selpercatinib (N= 159) (160 mg dos veces al día) en ciclos continuos de 21 días o pemetrexed (500 mg por metro cuadrado de superficie corporal) con suplementos vitamínicos junto con la elección del investigador de la terapia con platino (N= 102) (carboplatino o cisplatino), con o sin pembrolizumab (200 mg) cada 21

123

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

días. En el análisis de eficacia con fecha de corte de 1 de mayo de 2023, Selpercatinib mostró una mejoría estadística significativa en la SLP evaluada por el BICR tanto en el grupo ITT-Pembrolizumab y Poblaciones ITT en comparación con el control (HR en ITT-Pembrolizumab: 0.465; IC del 95%: 0,309, 0,699; $p=0,0002$ y la FC en el Población ITT: 0.482; IC del 95%: 0,331, 0,700; $p=0,0001$). Los resultados mostraron una diferencia en la mediana de SLP estadísticamente significativa: 24 meses en el grupo tratamiento versus 11 meses en el grupo control. Las curvas de Kaplan Meier muestran una separación desde etapas tempranas de estudio que se mantuvieron durante el seguimiento. Los datos de sobrevida global son inmaduros. No reporta resultado de evaluaciones de calidad de vida, sin embargo, se informa que los pacientes que recibieron selpercatinib presentaron menos eventos adversos.

Igualmente se presenta el estudio NCT05241873 (LIBRETTO-531 (MTC - Cáncer de tiroides medular con RET mutante positivo), que incluyó pacientes mayores de 18 años que se asignaron para recibir selpercatinib (N= 267) o para recibir inhibidores de la multikinasa (MKI) cabozantinib o vandetanib (N=133), que se considera como el estándar para los pacientes con CMT sintomático o metastásico progresivo. En el análisis de eficacia con fecha de corte del 22 de mayo de 2023), se cumplió el criterio de valoración primario (SLP según RECIST versión 1.1 evaluada por BICR). Los pacientes que recibieron selpercatinib tuvieron una reducción estadísticamente significativa del 72 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. Los datos de sobrevida global son inmaduros. Adicionalmente, se observó mayor reducción del volumen tumoral con una tasa de respuestas radiológicas objetivas entre los pacientes tratados con selpercatinib del 69,4% frente al 38,8% en los pacientes tratados con cabozantinib o vandetanib. Las evaluaciones de calidad de vida muestran efecto favorable de selpercatinib.

En relación con la seguridad el estudio NCT04194944 se notificó un aumento en la frecuencia general de eventos adversos (EA), incluidos eventos adversos de especial interés y las interrupciones permanentes en pacientes tratados con selpercatinib. En general el perfil de seguridad en los pacientes que recibieron selpercatinib fue consistente entre las poblaciones de seguridad de los dos estudios NCT04194944, NCT05241873, aun cuando se identificaron como nuevos EA: infecciones del tracto urinario, y estomatitis.

Ante el cuestionamiento sobre la justificación del uso del medicamento en pacientes desde los 12 años, se plantea que la capacidad de extrapolar datos de adultos a adolescentes esta soportada en la similitud biológica de la enfermedad en cuestión. En este caso, la enfermedad se define por un hallazgo molecular en el tumor, por lo que se considera que la fisiopatología y la etiología del *CT positivo para la fusión de RET* y el MTC mutante de *RET* son las mismas en adolescentes y adultos. *RET* es un impulsor oncogénico, y se espera que el beneficio terapéutico de un inhibidor selectivo de la RET sea independiente de la edad.

Los datos clínicos disponibles para adolescentes tratados con selpercatinib se basan en un número reducido de pacientes, lo cual es esperable, dada la baja incidencia de CT en

124

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

niños por ser una enfermedad huérfana. Se allega información de estudio NCT03899792 - LIBRETTO-121 un ensayo en curso de selpercatinib que incluye 27 niños y adolescentes, y proporciona datos adicionales de seguridad que son consistentes con los datos de adultos.

Con base en la información anterior, la Sala recomienda que las indicaciones para el producto Selpercatinib 40 mg y 80 mg son las siguientes:

- “Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) metastásico con fusión del gen RET positiva”.
- “Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica”.
- En cuanto a la tercera indicación solicitada: *“Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva que requieren terapia sistémica y que son resistentes al tratamiento con yodo radiactivo (si el yodo radiactivo estuviese indicado)”*, la Sala considera que se requieren estudios confirmatorios, por lo que no se recomienda aprobar.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada cápsula dura contiene 40 mg de Selpercatinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

- Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con fusión del gen RET positiva
RETSEVMO® Selpercatinib (Retsevmo®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) metastásico con fusión del gen RET positiva.

• Cáncer de tiroides medular con RET mutante
Selpercatinib (Retsevmo®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica.

Contraindicaciones:

Ninguna.

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

Se produjeron reacciones adversas hepáticas serias en el 4,2 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®. Se produjo un aumento de AST en el 61 % de los pacientes, incluidos los eventos de Grado 3 o 4 en 10 % y se produjo un aumento de ALT en el 57 % de los pacientes, incluidos los eventos de Grado 3 o 4 en el 12 % [ver sección de Reacciones Adversas]. La mediana del tiempo hasta el primer inicio del aumento de AST fue de 4,7 semanas (rango: 5 días a 4,4 años) y el aumento de ALT fue de 4,4 semanas (rango: 6 días a 3,6 años).

Monitorear ALT y AST antes de iniciar RETSEVMO® cada 2 semanas durante los primeros 3 meses; luego mensualmente a partir de entonces y según esté clínicamente indicado. Suspender, reducir la dosis o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad.

Enfermedad Pulmonar Intersticial / Neumonitis

La ILD / neumonitis grave, mortal y potencialmente mortal puede ocurrir en pacientes tratados con RETSEVMO®.

La ILD / neumonitis se presentó en el 2,9 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®, incluidos los eventos de Grado 3 o 4 en 0,5% y el 0,2% con reacciones mortales.

Vigilar los síntomas pulmonares indicativos de ILD / neumonitis. Suspender RETSEVMO® e investigar de inmediato por la ILD en cualquier paciente que presente síntomas respiratorios agudos o que empeoren y que pueden ser indicativos de ILD (p. ej. disnea, tos y fiebre). Suspender, reducir la dosis o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad de la ILD confirmada.

Hipertensión

Se presentó hipertensión en el 43 % de los pacientes, incluida la hipertensión de Grado 3 en el 20 % y de Grado 4 en un paciente (0,1 %). En general, al 6,3 % se le interrumpió la dosis y al 1,6 % se le redujo la dosis por la hipertensión. La hipertensión emergente se trató en la mayoría de los casos con antihipertensivos.

No iniciar RETSEVMO® en pacientes con hipertensión no controlada. Optimizar la presión arterial antes de iniciar RETSEVMO®. Monitorear la presión arterial después de la semana 1, al menos una vez al mes y según esté clínicamente indicado. Iniciar o ajustar el tratamiento antihipertensivo según corresponda.

Suspender, reducir la dosis o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad.

Prolongación del Intervalo QT

RETSEVMO® puede causar prolongación del intervalo QT dependiente de la concentración. Se midió un aumento en el intervalo QTcF a > 500 ms en el 8 % de los pacientes y se midió un aumento en el intervalo QTcF de al menos 60 ms sobre el valor basal en el 22 % de paciente. RETSEVMO® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad cardiovascular activa clínicamente significativa o infarto de miocardio reciente.

Monitorear a los pacientes que tienen un riesgo significativo de desarrollar prolongación de QTc, incluidos los pacientes con síndromes de QT largos conocidos, bradiarritmias clínicamente significativas e insuficiencia cardíaca grave o no controlada. Evaluar el intervalo QT, los electrolitos y TSH en la visita basal y periódicamente durante el tratamiento, ajustando la frecuencia en función de los factores de riesgo, incluida la diarrea. Corregir la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia antes de iniciar RETSEVMO® y durante el tratamiento.

Monitorear el intervalo QT con más frecuencia cuando RETSEVMO® se administra de forma concomitante con inhibidores o fármacos de CYP3A fuertes y moderados que se sabe que prolongan el intervalo QTc. Suspender y reducir la dosis o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad.

Eventos hemorrágicos

Se pueden producir eventos hemorrágicos serios, incluidos eventos hemorrágicos mortales con RETSEVMO®. Se produjeron eventos hemorrágicos de Grado ≥ 3 en el 3,5 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®, incluidos 4 pacientes (0,5 %) con eventos hemorrágicos mortales, incluido hemorragia cerebral (n= 2), hemorragia en el lugar de la traqueotomía (n= 1) y hemoptisis (n= 1).

Descontinuar RETSEVMO® de forma permanente en pacientes con hemorragia grave o potencialmente mortal.

Hipersensibilidad

Se presentó hipersensibilidad en el 6 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®, incluida la hipersensibilidad de Grado 3 en el 1,9 %. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,9 semanas (rango: 5 días a 4 años). En un análisis integrado de pacientes con CPCNP que recibieron RETSEVMO® y que previamente fueron tratados con terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1 basada en LIBRETTO-001 y LIBRETTO-431 (N = 205), ocurrió hipersensibilidad en el 17% de los pacientes, incluyendo hipersensibilidad de Grado 3 en el 6% de los pacientes. Los signos y síntomas de hipersensibilidad incluyeron fiebre, erupción cutánea y artralgias o mialgias con disminución concurrente de plaquetas o transaminitis.

Si se presenta hipersensibilidad, suspender RETSEVMO® y comenzar los corticosteroides a una dosis de 1 mg/kg de prednisona (o equivalente). Al resolver el evento, reanudar RETSEVMO® a una dosis reducida y aumentar la dosis de RETSEVMO® en 1 nivel de dosis cada semana según lo tolerado hasta alcanzar la dosis tomada antes del inicio de la hipersensibilidad.

Continuar con los esteroides hasta que el paciente alcance la dosis objetivo y luego disminuir gradualmente. Descontinuar RETSEVMO® de forma permanente para la hipersensibilidad recurrente.

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (TLS, por sus siglas en inglés) se presentó en el 0,9 % de los pacientes con carcinoma de tiroides medular y en el 0,3 % de los pacientes con CPCNP

que recibieron RETSEVMO®. Los pacientes pueden estar en riesgo de TLS si tienen tumores de rápido crecimiento, una carga tumoral alta, disfunción renal o deshidratación. Monitorear de cerca a los pacientes en riesgo, considerar la profilaxis adecuada, incluida la hidratación, y tratar según esté clínicamente indicado.

Riesgo de Problemas de Cicatrización

Pueden presentarse problemas de cicatrización en pacientes que reciben medicamentos que inhiben la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, RETSEVMO® tiene el potencial de afectar negativamente la cicatrización de las heridas.

Suspender RETSEVMO® durante al menos 7 días antes de la cirugía electiva. No administrar durante al menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta una adecuada cicatrización de la herida. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de RETSEVMO® después de la resolución de complicaciones de cicatrización de heridas.

Hipotiroidismo

RETSEVMO® puede causar hipotiroidismo. El hipotiroidismo se presentó en el 14 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®; todas las reacciones fueron de Grado 1 o 2. El hipotiroidismo se presentó en el 15 % de los pacientes (57/390) con cáncer de tiroides y en el 13 % de los pacientes (60/447) con otros tumores sólidos, incluido el CPCNP.

Monitorear la función tiroidea antes del tratamiento con RETSEVMO® y periódicamente durante el tratamiento. Tratar con reemplazo de hormona tiroidea según lo indicado clínicamente. Suspender RETSEVMO® hasta estabilidad clínica o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad.

Toxicidad Embrionofetal

Según los datos de los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, RETSEVMO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de selpercatinib a ratas preñadas durante la organogénesis a exposiciones maternas que fueron aproximadamente iguales a las observadas a la dosis humana recomendada de 160 mg dos veces al día dio lugar a mortalidad embrionaria y malformaciones.

Asesorar a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad reproductiva sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante al menos 1 semana después de la dosis final. Aconsejar a los hombres con parejas en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante al menos 1 semana después de la dosis final.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Hepatotoxicidad
- Enfermedad Pulmonar Intersticial / Neumonitis

- Hipertensión
- Prolongación del Intervalo QT
- Eventos Hemorrágicos
- Hipersensibilidad
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Riesgo de Problemas de Cicatrización
- Hipotiroidismo

Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento; por esto puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad descrita en la sección de Advertencias y Precauciones y a continuación refleja la exposición a RETSEVMO® como un agente único administrado a 160 mg por vía oral dos veces al día evaluado en 796 pacientes con tumores sólidos avanzados en LIBRETTO-001. Además, ciertas subsecciones de la sección de Advertencias y Precauciones también describen reacciones adversas observadas con la exposición a RETSEVMO® como un agente único en un ensayo controlado aleatorio y activo (LIBRETTO-431), que inscribió 261 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico.

Tumores sólidos con fusión de gen RET positiva o mutación del gen RET positiva LIBRETTO-001

Entre los 837 pacientes que recibieron RETSEVMO®, el 84 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 73 % estuvieron expuestos durante más de un año. Entre estos pacientes, el 96 % recibió al menos una dosis de RETSEVMO® a la dosis recomendada de 160 mg por vía oral dos veces al día.

La mediana de la edad fue de 59 años (rango: 15 a 92 años); el 0,4 % eran pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad; el 51 % eran hombres; el 68 % eran blancos, el 23 % eran asiáticos, el 5 % eran hispanos/latinos, y el 3 % eran negros. Los tumores más comunes fueron CPCNP (44 %), CTM (39 %) y carcinoma de tiroides no medular (8 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 51 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas graves más frecuentes (en ≥ 2 % de los pacientes) fueron neumonía, derrame pleural, dolor abdominal, hemorragia, disnea, hiponatremia, sepsis y diarrea. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3 % de los pacientes; las reacciones adversas mortales incluyeron sepsis (n = 6), insuficiencia respiratoria (n = 5), hemorragia (n = 4), neumonía (n = 4), neumonitis (n = 2), paro cardíaco (n = 2), embolia pulmonar (n = 1), muerte súbita (n = 1) e insuficiencia cardíaca (n = 1).

Se produjeron discontinuaciones permanentes debido a una reacción adversa en el 10 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que dieron lugar a

la discontinuación permanente en el $\geq 0,5$ % de los pacientes incluyeron aumento de ALT (0,7 %), fatiga (0,6 %), sepsis (0,5 %), y aumento de AST (0,5 %).

Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa en el 68 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requieren la interrupción de la dosificación en el ≥ 5 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT, aumento de AST, diarrea, hipertensión y prolongación del intervalo QT.

Se produjeron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requieren reducciones de la dosis en el ≥ 2 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT, aumento de AST, prolongación del intervalo QT, fatiga, diarrea, hipersensibilidad y edema.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 25 %) fueron edema, diarrea, fatiga, boca seca, hipertensión, dolor abdominal, estreñimiento, erupción cutánea, náuseas, dolor de cabeza, tos, vómitos y disnea.

Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más frecuentes (≥ 5 %) fueron disminución de linfocitos, aumento de ALT, aumento de AST, disminución de sodio y disminución de calcio.

En la Tabla 5 se resumen las reacciones adversas en LIBRETTO-001.

Tabla 5. Reacciones adversas (≥ 20 %) en pacientes que recibieron RETSEVMO® en LIBRETTO-001

Reacción Adversa	RETSEVMO® (n = 837)	
	Grados 1-4 ¹ (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinal		
Diarrea ¹	51	5,9*
Boca seca ²	44	0
Dolor abdominal ³	37	3,1*
Estreñimiento	35	0,8*
Náusea	35	1,7*
Vómito ⁴	27	2,4*
Vascular		
Hipertensión ⁵	43	20
General		
Edema ⁶	52	1,1*
Fatiga ⁷	49	3,9*
Artralgia	23	0,4*
Piel		
Erupción cutánea ⁸	38	0,7*
Sistema Nervioso		
Dolor de cabeza ⁹	29	1,8*
Mareo ¹⁰	21	0,4*
Respiratorio		
Tos ¹¹	27	0
Disnea ¹²	27	3,6
Metabolismo y Nutrición		
Disminución del apetito	22	0,8*
Investigaciones		
Intervalo QT prolongado ¹³	21	4,9*
Sistema Sanguíneo y Linfático		
Hemorragia ¹⁴	24	3,0

¹ La diarrea incluye diarrea, urgencia de defecación, deposiciones frecuentes, hipermotilidad gastrointestinal, incontinencia anal.

² La sequedad bucal incluye boca seca, sequedad de la mucosa.

³ El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, molestias abdominales, dolor gastrointestinal.

⁴ El vómito incluye vomito, arcada, regurgitación.

⁵ La hipertensión incluye hipertensión, aumento de la presión arterial.

⁶ El edema incluye edema, edema periférico, edema facial, edema periorbital, edema ocular, edema del párpado, edema orbital, edema localizado, linfedema, edema escrotal, hinchazón periférica, hinchazón

escrotal, hinchazón, hinchazón de la cara, hinchazón ocular, edema generalizado, angioedema, edema cutáneo, inflamación testicular, inflamación vulvovaginal.

⁷ La fatiga incluye fatiga, astenia, malestar general.

⁸ La erupción cutánea incluye sarpullido, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, dermatitis, urticaria, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis alérgica, erupción de mariposa, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pustulosa, erupción vesicular.

⁹ El dolor de cabeza incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza por tensión.

¹⁰ El mareo incluye mareo, vértigo, presíncope, mareo postural.

¹¹ La tos incluye tos, tos con expectoración.

¹² La disnea incluye disnea, disnea por esfuerzo, disnea en reposo.

¹³ El intervalo QT prolongado incluye electrocardiograma con intervalo QT prolongado, electrocardiograma con intervalo QT anormal.

¹⁴ La hemorragia incluye hemorragia, epistaxis, hematuria, hemoptisis, contusión, hemorragia rectal, hemorragia vaginal, equimosis, hematoquecia, petequias, hematoma traumático, hemorragia anal, ampolla sanguínea, presencia de sangre en la orina, hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, hemorragia intracranial, hemorragia subcutánea, hematoma espontáneo, hematoma de la pared abdominal, angina bullosa hemorrágica, hemorragia conjuntival, coagulación intravascular diseminada, divertículo intestinal hemorrágico, hematoma ocular, hemorragia ocular, hemorragia esofágica, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hematemesis, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia hepática, hematoma hepático, hemorragia intraabdominal, hemorragia laríngea, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, menorragia, hemorragia bucal, sangre oculta positiva, hemorragia postprocedimiento, hemorragia posmenopáusica, hematoma pélvico, hematoma periorbital, hemorragia periorbital, hemorragia faríngea, contusión pulmonar, púrpura, hemorragia retiniana, hematoma retroperitoneal, hemorragia escleral, hemorragia cutánea, hemorragia subaracnoidea, hemorragia subdural, hemotórax traumático, hemorragia tumoral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia uterina, hematoma en el lugar de la punción del vaso.

* Solo incluye una reacción adversa de Grado 3.

^o Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03.

Reacciones adversas de interés clínico en ≤ 15 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO® incluyen hipotiroidismo (14 %); neumonía (13 %), hipersensibilidad (6 %); ILD/neumonitis, quilotórax, ascitis quillosa o síndrome de lisis tumoral (todos < 3 %).

En la Tabla 6 se resumen las anomalías de laboratorio en LIBRETTO-001.

Disminución del sodio	47	13
Aumento de la fosfatasa alcalina	43	4,3
Aumento del potasio	39	3,2
Disminución de la glucosa	38	1,3
Aumento del colesterol total	37	1,7
Disminución del magnesio	36	0,6
Aumento de la bilirrubina	31	2,9
Disminución del fosfato	23	4,5
Disminución del potasio	22	2,5
Hematología		
Disminución de los linfocitos	55	22
Disminución de los leucocitos	51	2,9
Disminución de las plaquetas	40	3,8
Disminución de la hemoglobina	34	4
Disminución de los neutrófilos	26	3,6

¹ El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un valor de laboratorio basal y posterior al tratamiento disponible, que osciló entre 806 y 834 pacientes.

^{*} Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03.

Cáncer de tiroides medular con RET mutante LIBRETTO-531

La población de seguridad descrita a continuación refleja la exposición a RETSEVMO® como agente único administrado a 160 mg (adultos) o a 92 mg/m² (adolescentes, sin exceder los 160 mg) por vía oral dos veces al día, en pacientes con cáncer medular de tiroides progresivo o avanzado con RET mutante, sin tratamiento con inhibidores de quinasa en LIBRETTO-531 [ver sección 12 Estudios Clínicos]. Entre los 193 pacientes que recibieron RETSEVMO®, la duración media observada de la exposición fue de 14,9 meses (rango: 24 días a 37 meses). El 82% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 61% estuvo expuesto durante un año o más.

La mediana de edad fue de 55 años (rango: 12 a 84 años, incluyendo 1 adolescente); el 63% eran hombres; el 69% eran blancos, el 28% eran asiáticos, y el 2,9% eran negros.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 22% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía y fiebre (n = 3, cada una) e hipertensión e infección del tracto urinario (n = 2, cada una). Para los pacientes que recibieron RETSEVMO®, no hubo eventos fatales debido a reacciones adversas.

La discontinuación permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 4,7% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que resultaron en la discontinuación permanente fueron edema y aumento de AST (n = 1, cada una).

Las omisiones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 49% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requirieron la omisión de la dosis en ≥ 5% de los pacientes incluyeron aumento de ALT (9%) e hipertensión (7%).

Las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 39% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Una reacción adversa, aumento de ALT (7%), requirió una reducción de dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en los pacientes que recibieron RETSEVMO® fueron hipertensión, edema, boca seca, fatiga y diarrea.

Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes ($\geq 5\%$) en los pacientes que recibieron RETSEVMO® fueron aumento de ALT, aumento de ALP, aumento de creatinina en sangre, disminución de calcio, aumento de AST, disminución de linfocitos y disminución de neutrófilos.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas en LIBRETTO-531

Tabla 7. Reacciones Adversas ($\geq 10\%$) en pacientes que recibieron RETSEVMO® en LIBRETTO-531

Reacción Adversa	RETSEVMO® (n = 193)		Cabozantinib o Vandetanib (n = 97)	
	Grados 1-4 [#] (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 [#] (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ¹	43	19*	41	18*
Trastornos Generales y Condición del Sitio de Administración				
Edema ²	33	0	5	0
Fatiga ³	28	4,1*	47	9,0*
Fiebre	12	1,0*	2,1*	0
Trastornos Gastrointestinales				
Boca seca ⁴	32	0,5*	10	1,0*
Diarrea ⁵	26	3,1*	61	8*
Dolor abdominal ⁶	18	0,5*	21	2,1*
Estreñimiento	16	0	12	0
Estomatitis ⁷	14	0,5*	42	13*
Nausea	10	1,0*	32	5*
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza ⁸	23	0,5*	21	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ⁹	19	1,6*	27	4,1*
Investigaciones				
Electrocardiograma con intervalo QT prolongado ¹⁰	14	4,7*	13	2,1*
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	12	0,5*	28	5
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo ¹¹	11	0	21	0

¹ La hipertensión incluye hipertensión, aumento de la presión arterial.

² El edema incluye edema periférico, edema facial, edema periorbital, hinchazón de la cara, hinchazón periférica, edema localizado, edema del párpado, edema generalizado, hinchazón ocular, linfedema, edema orbital, edema ocular, edema, edema genital, hinchazón, edema escrotal, hinchazón escrotal, angioedema, edema cutáneo, hinchazón testicular, hinchazón vulvovaginal.

³ La fatiga incluye fatiga, astenia, malestar general.

⁴ La boca seca incluye boca seca, sequedad de la mucosa.

⁵ La diarrea incluye diarrea, incontinencia anal, urgencia de defecación, deposiciones frecuentes, hipermotilidad gastrointestinal.

⁶ El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal.

⁷ La estomatitis incluye estomatitis, ulcera bucal, inflamación de la mucosa.

⁸ El dolor de cabeza incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza por tensión.

⁹ La erupción cutánea incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, erupción eritematosa, erupción macular, dermatitis, urticaria, erupción pruriginosa, erupción exfoliativa, erupción papular, dermatitis alérgica, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pustulosa, erupción de mariposa, erupción morbiliforme, erupción vesicular.

¹⁰ El electrocardiograma con intervalo QT prolongado incluye electrocardiograma con intervalo QT prolongado, electrocardiograma con intervalo QT anormal.

¹¹ El hipotiroidismo incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre.

* Solo incluye una reacción adversa de Grado 3.

‡ Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $\leq 10\%$ de los pacientes que recibieron RETSEVMO® incluyen mareos (8%); infecciones del tracto urinario (8%); vómitos (8%); neumonía, ILD/neumonitis, ascitis quillosa e hipersensibilidad (todos $< 2\%$).

La Tabla 8 resume las anomalías de laboratorio en LIBRETTO-531.

Tabla 8: Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 5\%$) que empeoran desde la línea de base en pacientes que recibieron RETSEVMO® en LIBRETTO-531

Anomalía de Laboratorio ¹	RETSEVMO® ¹		Cabozantinib o Vandetanib ¹	
	Grados 1-4 ² n (%)	Grados 3-4 n (%)	Grados 1-4 ² n (%)	Grados 3-4 n (%)
Química				
Disminución del calcio	55	5	62	11
Aumento de ALT	53	16	72	7*
Aumento de AST	47	5	68	3,2*
Aumento de la fosfatasa alcalina	37	6	28	5
Aumento de la bilirrubina total	32	1,1	30	3,2*
Aumento de la creatinina en sangre	27	6	16	8
Disminución del sodio	20	3,2*	16	0
Disminución de la albumina	11	1,1	7	0
Disminución del magnesio	9	3,3	26	9
Disminución del potasio	8	0	22	4,3*
Hematología				
Disminución del recuento de linfocitos	41	18	36	13
Disminución del recuento de glóbulos blancos	40	2,1	33	5
Disminución de los neutrófilos	33	14	42	19
Disminución de las plaquetas	28	1,1	34	1,1*
Disminución de la hemoglobina	18	2,1*	23	2,1*

¹ El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un valor de laboratorio basal y posterior al tratamiento disponible: RETSEVMO® (rango: 183 a 191 pacientes) y quimioterapia con o sin cabozantinib o vandetanib (rango: 91 a 94 pacientes).

* Solo incluye una reacción adversa de Grado 3.

² Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0.

CPCNP con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo

LIBRETTO-431

La población de seguridad descrita a continuación refleja la exposición a RETSEVMO® como un agente único administrado a 160 mg por vía oral dos veces al día evaluado en 158 pacientes con CPCNP con fusión del gen RET positiva localmente avanzado o metastásico irresecable en LIBRETTO-431. Entre los 158 pacientes que recibieron RETSEVMO®, la duración media de la exposición fue de 16,7 meses (rango: 5 días a 37,9 meses). El 87% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 70% estuvo expuesto durante un año o más.

137

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La mediana de la edad fue de 61 años (rango: 31 a 87 años); el 46% eran hombres; el 36% eran blancos, el 58% eran asiáticos, y el 1,3% eran negros.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 35% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$ de los pacientes) fueron efusión pleural y función hepática anormal. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4,4% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®; las reacciones adversas mortales incluyeron infarto de miocardio ($n = 2$), insuficiencia respiratoria ($n = 2$), paro cardíaco, desnutrición y muerte súbita ($n = 1$, cada una). La discontinuación permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 10% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que resultaron en la discontinuación permanente en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron aumento de ALT (1,3%) e infarto de miocardio (1,3%). Las omisiones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 72% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requirieron la omisión de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron aumento de ALT, hipertensión, aumento de AST, prolongación del intervalo QT y diarrea.

Las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 51% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron aumento de ALT, aumento de AST y prolongación del intervalo QT.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en los pacientes que recibieron RETSEVMO® fueron hipertensión, diarrea, edema, boca seca, erupción cutánea, fatiga y dolor abdominal.

Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes ($\geq 5\%$) en los pacientes que recibieron RETSEVMO® fueron aumento de ALT, aumento de AST y disminución de linfocitos.

La Tabla 9 resume las reacciones adversas en LIBRETTO-431.

Tabla 9. Reacciones Adversas ($\geq 25\%$) en pacientes en cualquier brazo de LIBRETTO-431

Reacción Adversa	RETSEVMO® (n = 158)		Quimioterapia con o sin Keytruda (n = 98)	
	Grados 1-4 ^a (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 ^a (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Boca seca ¹	39	0	6	0
Diarrea ²	44	1,3*	24	2,0*
Estreñimiento	22	0	40	1,0*
Nausca	13	0	44	1,0*
Dolor abdominal ³	25	0,6*	19	2,0*
Vomito ⁴	13	0	23	1,0*
Estomatitis ⁵	18	0	16	0
Trastornos Generales y Condición del Sitio de Administración				
Fatiga ⁶	32	3,2*	50	5,0*
Edema ⁷	41	2,5*	28	0
Fiebre	13	0,6*	23	0
Investigaciones				
Electrocardiograma con intervalo QT prolongado ⁸	20	9,0*	1,0	0
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	17	0	34	2,0*
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción de la piel ⁹	33	1,9*	30	1,0*
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ¹⁰	48	20*	7	3,1*

¹ La boca seca incluye boca seca, sequedad de la mucosa.

² La diarrea incluye diarrea, incontinencia anal, urgencia de defecación, deposiciones frecuentes, hipermotilidad gastrointestinal.

³ El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal.

⁴ El vómito incluye vomito, arcada, regurgitación.

⁵ La estomatitis incluye estomatitis, ulcera bucal, inflamación de la mucosa.

⁶ La fatiga incluye fatiga, astenia, malestar general.

⁷ El edema incluye edema periférico, edema facial, edema periorbital, hinchazón de la cara, hinchazón periférica, edema localizado, edema del párpado, edema generalizado, hinchazón ocular, linfedema, edema orbital, hinchazón escrotal, angioedema, edema cutáneo, hinchazón testicular, hinchazón vulvovaginal.

⁸ El electrocardiograma con intervalo QT prolongado incluye electrocardiograma con intervalo QT prolongado, electrocardiograma con intervalo QT anormal.

⁹ La erupción cutánea incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, erupción eritematosa, erupción macular, dermatitis, urticaria, erupción pruriginosa, erupción exfoliativa, erupción papular, dermatitis alérgica, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pustulosa, erupción de mariposa, erupción morbiliforme, erupción vesicular.

¹⁰ La hipertensión incluye hipertensión, aumento de la presión arterial.

* Solo incluye una reacción adversa de Grado 3.

^a Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en < 15% de los pacientes que recibieron RETSEVMO® incluyen dolor de cabeza (14%); infecciones del tracto urinario (12%); hipotiroidismo (9%); neumonía (9%); mareos (8%); ILD/neumonitis (4,4%); hipersensibilidad, ascitis quílosa y quilotórax (todos < 2%).

La Tabla 10 resume las anomalías de laboratorio en LIBRETTO-431

Tabla 10. Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) que empeoraron a partir de la visita basal en pacientes en cualquiera de los brazos en LIBRETTO-431

Anomalia de Laboratorio ¹	RETSEVMO®		Quimioterapia con o sin Keytruda	
	Grados 1-4 ² (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 ² (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de ALT	81	21	63	4,1
Aumento de AST	77	10	46	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	35	1,3	22	0
Aumento de la bilirrubina total	52	1,3	9	0
Aumento de la creatinina en sangre	23	0	21	0
Disminución del magnesio	16	0,6	8	0
Disminución de la albumina	25	0	5	0
Disminución del calcio	53	1,9	24	1,0
Disminución del sodio	31	3,2	41	2,1
Disminución del potasio	17	1,3	15	1,0
Hematología				
Disminución de las plaquetas	53	3,2	39	5
Disminución del recuento de linfocitos	53	8	64	15
Disminución de la hemoglobina	21	0	91	5
Disminución del recuento de glóbulos blancos	56	1,3	62	9
Disminución de los neutrófilos	53	2,0	58	11

¹ El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un valor de laboratorio basal y posterior al tratamiento disponible: RETSEVMO® (rango: 154 a 157 pacientes) y quimioterapia con o sin Keytruda (rango: 96 a 97 pacientes).

² Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0.

Aumento de la creatinina

140

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En sujetos sanos que recibieron RETSEVMO® 160 mg por vía oral dos veces al día, la creatinina sérica aumentó un 18 % después de 10 días. Considerar marcadores alternativos de la función renal si se observan elevaciones persistentes en la creatinina sérica

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos en RETSEVMO®

Agentes reductores de ácidos

El uso concomitante de RETSEVMO® con agentes reductores de ácidos disminuye las concentraciones plasmáticas de selpercatinib [ver sección de Farmacología Clínica], que puede reducir la actividad antitumoral de RETSEVMO®.

Evitar el uso concomitante de IBP, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos de acción local con RETSEVMO®. Si no se puede evitar la administración conjunta, tomar RETSEVMO® con alimentos (con un IBP) o modificar su tiempo de administración (con un antagonista del receptor H2 o un antiácido de acción local).

Inhibidores fuertes y moderados de CYP3A

El uso concomitante de RETSEVMO® con un inhibidor de CYP3A fuerte o moderado aumenta las concentraciones plasmáticas de selpercatinib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de RETSEVMO®, incluida la prolongación del intervalo QTc.

Evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®. Si no se puede evitar la administración conjunta con inhibidores de CYP3A fuertes y moderados, reducir la dosificación de RETSEVMO® y monitorear el intervalo QT con ECGs con mayor frecuencia.

Inductores fuertes y moderados de CYP3A

El uso concomitante de RETSEVMO® con un inductor de CYP3A fuerte o moderado disminuye las concentraciones plasmáticas de selpercatinib, que puede reducir la actividad antitumoral de RETSEVMO®.

Evitar el uso concomitante de inductores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®

Efectos de RETSEVMO® sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP2C8 y CYP3A

RETSEVMO® es un inhibidor de CYP2C8 moderado y un inhibidor de CYP3A débil. El uso concomitante de RETSEVMO® con sustratos de CYP2C8 y CYP3A aumenta sus concentraciones plasmáticas [ver sección de Farmacología Clínica], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos. Evitar el uso concomitante de RETSEVMO® con sustratos de CYP2C8 y CYP3A donde los cambios mínimos de concentración pueden conducir a un aumento de las reacciones adversas. Si no se puede evitar el uso concomitante, seguir las recomendaciones para los sustratos de CYP2C8 y CYP3A que figuran en su etiquetado de producto aprobado.

Determinados inhibidores de la P-gp

RETSEVMO® es un inhibidor de la P-gp. El uso concomitante de RETSEVMO® con sustratos de la P-gp aumenta sus concentraciones plasmáticas, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos. Evitar el uso concomitante de RETSEVMO® con sustratos de la P-gp donde los cambios mínimos de concentración pueden conducir a un aumento de las reacciones adversas. Si no se puede evitar el uso concomitante, seguir las recomendaciones para los sustratos de la P-gp que figuran en su etiquetado de producto aprobado.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

RETSEVMO® está asociado con la prolongación del intervalo QTc. Monitorear el intervalo QT con ECGs con mayor frecuencia en pacientes que requieren tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Poblaciones Especiales:

Embarazo

Resumen de riesgos

Según las conclusiones de los estudios en animales y su mecanismo de acción [ver sección de Farmacología Clínica], RETSEVMO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de RETSEVMO® en mujeres embarazadas para informar cualquier riesgo asociado al medicamento. La administración de selpercatinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a mortalidad embrionaria y malformaciones a exposiciones maternas que fueron aproximadamente iguales a la exposición humana a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos con animales

Administración de selpercatinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis a dosis orales ≥ 100 mg/kg [aproximadamente 3,6 veces la exposición humana con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día] dio lugar a una pérdida del 100 % posterior a la implantación.

A la dosis de 50 mg/kg [aproximadamente igual a la exposición humana (AUC) a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día], 6 de 8 hembras tuvieron resorciones tempranas del 100 %; las 2 hembras restantes tuvieron altos niveles de resorciones tempranas con solo 3 fetos viables en las 2 camadas. Todos los fetos viables tenían disminución del peso corporal fetal y malformaciones (2 con cola corta y uno con hocico pequeño y edema localizado del cuello y el tórax).

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de selpercatinib o sus metabolitos en la leche humana o sobre sus efectos en el niño amamantado o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en niños amamantados, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante 1 semana después de la dosis final.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Con base en datos con animales, RETSEVMO® puede causar mortalidad embrionaria y malformaciones a dosis que dan lugar a exposiciones menores o iguales a la exposición humana a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día.

Pruebas de embarazo

Verificar el estado del embarazo en mujeres en edad reproductiva antes de iniciar RETSEVMO®.

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante 1 semana después de la dosis final.

Hombres

Aconsejar a los hombres con parejas en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante 1 semana después de la dosis final.

Infertilidad

RETSEVMO® puede afectar la fertilidad en mujeres y hombres en edad reproductiva.

Uso Pediátrico

Se han establecido la seguridad y la efectividad de RETSEVMO® en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores para CTM que requieren terapia sistémica y para el cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva avanzado que requieren terapia sistémica y que son resistentes al yodo radiactivo (si el yodo radioactivo es adecuado).

El uso de RETSEVMO® para estas indicaciones está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores. No se ha establecido la seguridad y la efectividad de RETSEVMO® en estas indicaciones en pacientes menores de 12 años.

No se han establecido la seguridad y la efectividad de RETSEVMO® en pacientes pediátricos para otras indicaciones.

Datos de toxicidad en animales juveniles

En un estudio de toxicidad en ratas juveniles, los animales recibieron dosis diarias de selpercatinib desde el día 21 hasta el día 70 posnatal (aproximadamente el equivalente a un niño humano hasta la adolescencia tardía). Selpercatinib aumentó el grosor fisario de múltiples huesos, extendiéndose hasta la metáfisis, y se asoció a una disminución del hueso trabecular, lo cual no fue reversible a dosis aproximadamente equivalentes o mayores que la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día.

Los cambios en las placas de crecimiento se asociaron a un deterioro de la modelación ósea, lo que resultó en una disminución de la longitud del fémur y a una reducción en la densidad mineral ósea. Selpercatinib también indujo una hipocelularidad reversible de la médula ósea en machos a ≥ 30 mg/kg (aproximadamente el equivalente o mayor que la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día), y alteraciones reversibles de la composición de la dentina a ≥ 50 mg/kg (aproximadamente 3 veces la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día).

También se observó una degeneración irreversible dependiente de la dosis del epitelio germinal testicular, con vacuolización de las células de Sertoli y agotamiento correspondiente de los espermatozoides en los epidídimos a ≥ 30 mg/kg (aproximadamente el equivalente o mayor que la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día) y afectó el rendimiento reproductivo masculino a 50 mg/kg (aproximadamente 3 veces la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día).

Las hembras mostraron un retraso en la obtención de la permeabilidad vaginal, un marcador de madurez sexual, a 125 mg/kg (aproximadamente 4 veces la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día); este efecto se asoció con un menor peso corporal medio. Se observaron efectos similares en el engrosamiento irregular de las placas de crecimiento en ratas adultas y cerdos enanos, y displasia dental y maloclusión, lo que resultó en la pérdida de dientes en ratas adultas en estudios de dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración con selpercatinib.

Monitorear las placas de crecimiento en pacientes adolescentes con placas de crecimiento abiertas. Considerar la interrupción o discontinuación de la terapia en función de la gravedad de cualquier anomalía en las placas de crecimiento y en función de una evaluación individual de riesgo-beneficio.

Uso Geriátrico

De 796 pacientes que recibieron RETSEVMO®, el 34 % (268 pacientes) tenían ≥ 65 años de edad y el 9 % (74 pacientes) tenían ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad de RETSEVMO® entre pacientes de ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Renal

No se recomienda modificar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal leve a grave [tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por sus siglas en inglés) ≥ 15 a 89 mL/min, estimado por la ecuación de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD, por sus siglas en inglés)]. No se ha establecido la dosificación recomendada en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés).

Insuficiencia Hepática

Reducir la dosis al administrar RETSEVMO® a pacientes con insuficiencia hepática grave [bilirrubina total mayor que 3 a 10 veces el límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) y cualquier AST]. No se recomienda modificar la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total menor o igual a ULN con AST mayor que ULN o bilirrubina total mayor que 1 a 1,5 veces ULN con cualquier AST) o moderada (bilirrubina total mayor de 1,5 a 3 veces ULN y cualquier AST).

Monitorear las reacciones adversas relacionadas con RETSEVMO® en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo etario:

Selección de los pacientes

Seleccionar pacientes para tratamiento con RETSEVMO® con base en la presencia de una fusión del gen RET (CPCNP o cáncer de tiroides) o mutación del gen RET (CTM) en muestras tumorales

Instrucciones importantes de administración

RETSEVMO® puede tomarse con o sin alimentos a menos que se administre conjuntamente con un inhibidor de la bomba de protones (IBP).

Dosificación recomendada

La dosificación recomendada de RETSEVMO® según el peso corporal es:

Menos de 50 kg: 120 mg

50 kg o más: 160 mg

Tomar RETSEVMO® por vía oral dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tragar las cápsulas enteras. No abrir, triturar ni masticar las cápsulas.

No tomar una dosis omitida a menos que haya más de 6 horas hasta la próxima dosis programada.

Si se presenta vómito después de la administración de RETSEVMO®, no tomar una dosis adicional y continuar hasta la próxima hora programada para la próxima dosis.

Modificaciones de dosis para uso concomitante con agentes reductores de ácidos

Evitar el uso concomitante de un IBP, un antagonista del receptor de histamina-2 (H2) o un antiácido de acción local con RETSEVMO®. Si no se puede evitar el uso concomitante:

Tomar RETSEVMO® con los alimentos cuando se administre conjuntamente con un IBP.

Tomar RETSEVMO® 2 horas antes o 10 horas después de la administración de un antagonista del receptor H2.

Tomar RETSEVMO® 2 horas antes o 2 horas después de la administración de un antiácido de acción local.

Modificaciones de dosis para Reacciones Adversas

En la Tabla 1 se proporcionan las reducciones de dosis recomendadas para manejo de reacciones adversas.

Tabla 1. Reducciones de dosis de RETSEVMO® recomendadas para manejo de reacciones adversas

Reducción de dosis	Pacientes que pesan menos de 50 kg	Pacientes que pesan 50 kg o más
Primera	80 mg por vía oral dos veces al día	120 mg por vía oral dos veces al día
Segunda	40 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día
Tercera	40 mg por vía oral una vez al día	40 mg por vía oral dos veces al día

Descontinuar RETSEVMO® de forma permanente en pacientes incapaces de tolerar tres reducciones de dosis

En la Tabla 2 se proporcionan las modificaciones de dosis recomendadas para manejo de reacciones adversas.

Tabla 2. Modificaciones de dosis de RETSEVMO® recomendadas para manejo de reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Hepatotoxicidad [ver sección 5.1 de Advertencias y Precauciones]	Grado 3 o Grado 4	- Suspender RETSEVMO® y monitorear AST/ALT una vez por semana hasta que se resuelva a Grado 1 o valor basal. - Reanudar con una dosis reducida en 2 niveles de dosis y monitorear AST y ALT una vez por semana hasta 4 semanas después de alcanzar la dosis tomada antes del inicio del aumento de AST o ALT de Grado 3 o 4. - Aumentar la dosis en 1 nivel de dosis después de un mínimo de 2 semanas sin recurrencia y luego aumentar a la dosis tomada antes del inicio del aumento de AST o ALT de Grado 3 o 4 después de un mínimo de 4 semanas sin recurrencia.
Enfermedad Pulmonar Intersticial / Neumonitis [ver sección 5.2 de Advertencias y Precauciones]	Grado 2	- Suspender RETSEVMO® hasta la resolución. - Reanudar a una dosis reducida. - Descontinuar RETSEVMO® en caso de Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) / Neumonitis recurrente.
	Grado 3 o Grado 4	Descontinuar RETSEVMO® en caso de ILD / Neumonitis confirmada.
Hipertensión [ver sección 5.3 de Advertencias y Precauciones]	Grado 3	Suspender RETSEVMO® en caso de hipertensión de Grado 3 que persiste a pesar de la terapia antihipertensiva óptima. Reanudar a una dosis reducida cuando se controle la hipertensión.
	Grado 4	Descontinuar RETSEVMO®.
Prolongación del Intervalo QT [ver sección 5.4 de Advertencias y Precauciones]	Grado 3	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al Grado 0 o 1. - Reanudar a una dosis reducida.
	Grado 4	Descontinuar RETSEVMO®.
Eventos Hemorrágicos [ver sección 5.5 de Advertencias y Precauciones]	Grado 3 o Grado 4	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al Grado 0 o 1. - Descontinuar RETSEVMO® en eventos hemorrágicos graves o potencialmente mortales.
Reacciones de Hipersensibilidad [ver sección 5.6 de Advertencias y Precauciones]	Todos los Grados	- Suspender RETSEVMO® hasta la resolución del evento. Iniciar corticosteroides. - Reanudar con una dosis reducida en 3 niveles de dosis mientras se continúa con los corticosteroides. - Aumentar la dosis en 1 nivel de dosis cada semana hasta la dosis tomada antes de alcanzar el inicio de la hipersensibilidad; luego disminuir progresivamente los corticosteroides.

Hipotiroidismo [ver sección 5.9 de Advertencias Precauciones]	Grado 3 o Grado 4	- Suspender RETSEVMO® hasta que se resuelva a Grado 1 o valor basal. - Descontinuar RETSEVMO® en función de la gravedad.
Otras Reacciones Adversas [ver sección 6.1 de Reacciones Adversas]	Grado 3 o Grado 4	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al Grado 0 o 1. - Reanudar a una dosis reducida.

Modificaciones de dosis para uso concomitante con inhibidores fuertes y moderados de CYP3A

Evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A fuerte o moderado, reducir la dosis de RETSEVMO® como se recomienda en la Tabla 3. Después de que el inhibidor haya sido descontinuado durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, reanudar RETSEVMO® a la dosis tomada antes de iniciar el inhibidor de CYP3A.

Tabla 3. Dosificación recomendada de RETSEVMO® para uso concomitante con inhibidores fuertes y moderados de CYP3A

Dosis actual de RETSEVMO®	Dosificación recomendada de RETSEVMO®	
	Inhibidor de CYP3A moderado	Inhibidor de CYP3A fuerte
120 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día	40 mg por vía oral dos veces al día
160 mg por vía oral dos veces al día	120 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día

Modificación de dosis por insuficiencia hepática grave

Reducir la dosis recomendada de RETSEVMO® en pacientes con insuficiencia hepática grave como se recomienda en la Tabla 4

Tabla 4. Dosificación recomendada de RETSEVMO® para insuficiencia hepática grave

Dosis actual de RETSEVMO®	Dosificación recomendada de RETSEVMO®
120 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día
160 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar inserto y la información para prescribir al presente concepto

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.0 del producto Retsevmo se considera que:

148

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo Selpercatinib como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 y recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.13. RAXONE® 150mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20233559
Radicado : 20221154584 / 20241241754
Fecha : 18/09/2024
Interesado : Laboratorios BIOPAS S.A.

Composición: Idebenona 150 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas con película

Indicaciones:

Raxone está indicado para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012586 emitido mediante Acta No. 10 de 2023 numeral 3.4.1.14 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

-Evaluación farmacológica

- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 allegados mediante radicado 20241241754
- IPP versión 1.0 allegados mediante radicado 20241241754

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos encuentra que el interesado da respuesta a requerimiento del Acta No. 10 de 2023 Numeral 3.4.1.14. SEMNIMB, mediante Radicado 20221154584 / 20241241754, en relación al proceso de solicitud de la aprobación de evaluación farmacológica para el principio activo Idebenona tabletas recubiertas con película (RAXONE®) en la indicación “... tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL).”.

En su respuesta el interesado se detiene en la explicación de la patología de la enfermedad huerfana para la que propone la indicación: la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL). Expone nuevamente los estudios anteriormente presentados (incluido el estudio LEROS) y da su argumentación sobre la falta de una diferencia estadísticamente significativa en el desenlace principal (efecto sobre la agudeza visual expresado como logaritmo del ángulo mínimo de resolución, logMAR) en el estudio principal, RHODOS (SNT-II-003). Presenta, adicionalmente, el estudio PAROS (SNT-IV-003, con 204 pacientes), cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad, y cuyo diseño “prospectivo no intervencional” no permite la evaluación de una diferencia estadística con algún control activo o placebo.

Persiste incertidumbre en el balance de eficacia, seguridad y calidad de vida de Idebenona en la NOHL. La magnitud del beneficio alcanzado no es clara. Es posible que un subgrupo de pacientes obtengan beneficio, lo estaría vinculado al tipo particular de mutaciones subyacentes, pero se requieren estudios adicionales que despejen los interrogantes planteados.

Por lo anterior, la Sala recomienda ratificar la negación.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 MINJUVI® 200mg

Expediente : 20243650
Radicado : 20221282090 / 20241137371
Fecha : 04/06/2024
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición:

Cada vial contiene Tafasitamab 200 mg

Forma farmacéutica:

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

MINJUVI en combinación con lenalidomida, seguido de MINJUVI en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024004470 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.2.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario o en la modalidad importar y vender.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1, Basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221282090
- IPP versión 1, Basado en inserto internacional EMA Marzo 2022, allegados mediante radicado 20221282090

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos encuentra que el interesado da respuesta a requerimiento del Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.1.2.2. SEMNNIMB, segunda parte, mediante Radicado 20221282090 / 20241137371, en relación al proceso de solicitud de la aprobación de evaluación farmacológica para el principio activo tafasitamab en presentación de polvo para concentrado para solución para perfusión (Minjuvi MR) en la indicación “... *tafasitamab en combinación con lenalidomida, seguido de MINJUVI en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM)*”.

En la respuesta al Auto el interesado allega como evidencia clínica adicional los resultados finales del estudio de fase 2 de un solo grupo NCT02399085 (MOR208C203, L-MIND) con seguimiento hasta 5 años (2 años adicionales en comparación con el sometimiento original), que son similares a lo reportado en los cortes anterior (1 y 3 años de seguimiento) tasa de respuesta global 55.7%, tasa de respuesta completa 41.3%, tasa de respuesta parcial 16.2%, mPFS 11.6 meses y mOS 33.5 meses; Sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

La Sala considera que la información clínica adicional allegada disminuye poco la incertidumbre derivada del diseño del estudio abierto de un solo brazo y reducido número de pacientes, por tanto, no es claro un posible efecto benéfico en sobrevida global y/o

151

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

calidad de vida de tafasitamab más lenalidomida en pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM) en comparación con los tratamientos actuales; adicionalmente, tafasitamab más lenalidomida se acompaña de importantes y frecuentes efectos adversos, lo que en conjunto no permite hacer un balance beneficio-riesgo favorable; y por tanto, la Sala considera prudente esperar resultados de estudios confirmatorios y recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.2.2 VOXZOGO 0,8 mg/mL

Expediente : 20231805
Radicado : 20221133568 / 20241045903/20241298953
Fecha : 19/11/2024
Interesado : Biomarin Colombia LTDA.

Composición:

Expresada en mg/mL (concentración nominal por mL luego de la reconstitución): Vosoritida 0.8

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable

Indicaciones:

Voxzogo está indicado para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se hayan cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2024050852 del 06 de noviembre de 2024, y en su lugar se CONCEDA el Registro Sanitario para el medicamento VOXZOGO 0,8 MG/ML.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221133568 / 20241045903/20241298953 se presenta recurso de reposición contra la resolución No. 2024050852 del 06 de noviembre de 2024 emitida con base en Acta No. 21 del 2024 numeral 3.1.2.9 en la que se conceptuó recomendar negar de evaluación farmacológica de vosoritida polvo liofilizado 0.8 mg/vial (Voxzogo®) en la indicación “tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se hayan cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas”.

El interesado presentó como información clínica los estudios NCT02055157 (111-202 incluyó 35 niños de 4 a 14 años), NCT03197766 (111-301, incluyó 121 niños de 5 a 15 años), NCT03583697 (111-206, incluyó 75 niños de 0 a 5 años), NCT02724228 (111-205 de extensión sin brazo control incluyó 30 pacientes), NCT03424018 (111-302 de extensión sin brazo control incluyó 119 pacientes) y NCT03989947 (111-208 de extensión sin brazo control incluyó 73 pacientes), con base en los cuales la Sala conceptuó que “persiste incertidumbre sobre efecto en: 1) calidad de vida, 2) talla final y su relevancia clínica, 3) limitaciones físicas y sociales y 4) seguridad a largo plazo; se requiere información clínica adicional que confirme los potenciales beneficios del tratamiento con vosoritida en pacientes con acondroplasia y disminuya la incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo”.

En el recurso de reposición el interesado argumenta que se trata de una enfermedad huérfana que según la legislación colombiana otorga a los pacientes “protección especial, garantizando que su atención en salud no debe ser restringida por limitaciones de carácter administrativo” y que vosoritida “es la única alternativa terapéutica disponible para mejorar su calidad de vida”.

Considera que los motivos de la negación (incertidumbre sobre efectos en calidad de vida, talla final, limitaciones físicas y sociales y seguridad a largo plazo) son diferentes de los requerimientos (datos clínicos adicionales sobre “eficacia y seguridad, especialmente a largo plazo, así como justificar la solicitud de indicación en el grupo etario desde los 2 años”).

Presenta información clínica adicional de crecimiento para niños de ≥ 5 años de edad de los estudios de extensión en curso 111-205 (seguimiento de escalada de dosis) y 111-302 (seguimiento de estudio principal) y para niños < 5 años de edad del estudio 111- 208 (seguimiento estudio fase 2), con fecha de corte 25 de febrero de 2024, que evidencia que persiste el efecto en la velocidad de crecimiento, en el puntaje Z de estatura y en la relación entre el segmento corporal superior y el inferior; sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

Presenta análisis preliminar de calidad de vida del estudio 111-302 (estudio de seguimiento sin brazo control), en el que informa que después de tres años de tratamiento con vosoritida se observaron mejorías consistentes en el puntaje total en el instrumento de Calidad de Vida de los Jóvenes de Talla Baja (QoLISSY) y en las puntuaciones de los dominios físico y social, con una mayor magnitud del cambio en aquellos participantes con un mayor aumento de la estatura; pero no se evidenciaron mejoras en otros dominios.

Informa que “se siguen recopilando datos sobre la talla final de los participantes inscritos en los estudios de extensión de vosoritida 111-205 y 111-302, y estarán disponibles en el

153

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tercer trimestre de 2026” y “propone enviar estos datos al INVIMA como parte de un compromiso posterior a la comercialización”, que los datos de uso en “mundo real” son consistentes con lo descrito en los estudios clínicos.

La Sala reconoce que las personas con enfermedades huérfanas, como lo es la acondroplasia, son sujetos de especial protección; lo argumentado y presentado por el interesado no controvierte el concepto de la Sala en el sentido que sigue siendo incierto que el efecto en incrementar la velocidad de crecimiento, el puntaje Z y la proporción de segmentos corporales superior/inferior sean de relevancia clínica, tampoco es claro un efecto favorable en calidad de vida, ni si este supera la mínima diferencia clínicamente importante, no hay evidencia que vosoritida afecta de manera favorable o desfavorable las complicaciones asociada a la acondroplasia. La Sala considera prudente esperar información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre en el balance beneficio-riesgo de vosoritida y por tanto, recomienda no aceptar el recurso de reposición y ratifica la negación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

3.1.2.3 VOXZOGO 2.0 mg/mL

Expediente : 20231810
Radicado : 20221133607 / 20241045888/20241299028
Fecha : 27/02/2024
Interesado : Biomarin Colombia LTDA.

Composición:

Expresada en mg/mL (concentración nominal por mL luego de la reconstitución): Vosoritida 2.0

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable

Indicaciones:

Voxzogo está indicado para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se hayan cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2024050853 del 06 de noviembre de 2024, y en su lugar se CONCEDA el Registro Sanitario para el medicamento VOXZOGO 2 MG/ML

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221133607 / 20241045888/ 20241299028 se presenta recurso de reposición contra la Resolución No. 2024050852 del 06 de noviembre de 2024 emitida con base en Acta 21 del

154

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2024 numeral 3.1.2.10 en la que se conceptuó recomendar negar de evaluación farmacológica de vosoritida polvo liofilizado 2.0 mg/vial (Voxzogo®) en la indicación “tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se hayan cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas”.

El interesado presentó como información clínica los estudios NCT02055157 (111-202 incluyó 35 niños de 4 a 14 años), NCT03197766 (111-301, incluyó 121 niños de 5 a 15 años), NCT03583697 (111-206, incluyó 75 niños de 0 a 5 años), NCT02724228 (111-205 de extensión sin brazo control incluyó 30 pacientes), NCT03424018 (111-302 de extensión sin brazo control incluyó 119 pacientes) y NCT03989947 (111-208 de extensión sin brazo control incluyó 73 pacientes), con base en los cuales la Sala conceptuó que “persiste incertidumbre sobre efecto en: 1) calidad de vida, 2) talla final y su relevancia clínica, 3) limitaciones físicas y sociales y 4) seguridad a largo plazo; se requiere información clínica adicional que confirme los potenciales beneficios del tratamiento con vosoritida en pacientes con acondroplasia y disminuya la incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo”.

En el recurso de reposición el interesado argumenta que se trata de una enfermedad huérfana que según la legislación colombiana otorga a los pacientes “protección especial, garantizando que su atención en salud no debe ser restringida por limitaciones de carácter administrativo” y que vosoritida “es la única alternativa terapéutica disponible para mejorar su calidad de vida”.

Considera que los motivos de la negación (incertidumbre sobre efectos en calidad de vida, talla final, limitaciones físicas y sociales y seguridad a largo plazo) son diferentes de los requerimientos (datos clínicos adicionales sobre “eficacia y seguridad, especialmente a largo plazo, así como justificar la solicitud de indicación en el grupo etario desde los 2 años”).

Presenta información clínica adicional de crecimiento para niños de ≥ 5 años de edad de los estudios de extensión en curso 111-205 (seguimiento de escalada de dosis) y 111-302 (seguimiento de estudio principal) y para niños < 5 años de edad del estudio 111- 208 (seguimiento estudio fase 2), con fecha de corte 25 de febrero de 2024, que evidencia que persiste el efecto en la velocidad de crecimiento, en el puntaje Z de estatura y en la relación entre el segmento corporal superior y el inferior; sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

Presenta análisis preliminar de calidad de vida del estudio 111-302 (estudio de seguimiento sin brazo control), en el que informa que después de tres años de tratamiento con vosoritida se observaron mejorías consistentes en el puntaje total en el instrumento de Calidad de Vida de los Jóvenes de Talla Baja (QoLISSY) y en las puntuaciones de los

155

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dominios físico y social, con una mayor magnitud del cambio en aquellos participantes con un mayor aumento de la estatura; pero no se evidenciaron mejoras en otros dominios.

Informa que “se siguen recopilando datos sobre la talla final de los participantes inscritos en los estudios de extensión de vosoritida 111-205 y 111-302, y estarán disponibles en el tercer trimestre de 2026” y “propone enviar estos datos al INVIMA como parte de un compromiso posterior a la comercialización”, que los datos de uso en “mundo real” son consistentes con lo descrito en los estudios clínicos.

La Sala reconoce que las personas con enfermedades huérfanas, como lo es la acondroplasia, son sujetos de especial protección; lo argumentado y presentado por el interesado no controvierte el concepto de la Sala en el sentido que sigue siendo incierto que el efecto en incrementar la velocidad de crecimiento, el puntaje Z y la proporción de segmentos corporales superior/inferior sean de relevancia clínica, tampoco es claro un efecto favorable en calidad de vida, ni si este supera la mínima diferencia clínicamente importante, no hay evidencia que vosoritida afecta de manera favorable o desfavorable las complicaciones asociada a la acondroplasia. La Sala considera prudente esperar información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre en el balance beneficio-riesgo de vosoritida y por tanto, recomienda no aceptar el recurso de reposición y ratifica la negación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 LICAR® 150 mg

Expediente : 20241578
Radicado : 20221258623 / 20241118135
Fecha : 15/05/2024
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada vial contiene 150 mg de Trastuzumab (Vial de un solo uso)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten Carcinoma de Mama Metastásico con positividad de receptores hormonales.

Cáncer de Mama Precoz (CMP): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo:

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede)
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de TRASTUZUMAB adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado:

TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024003764 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 mayo de 2024 allegado mediante radicado 20241155906
- IPP versión CO – IPP – LICAR®- V001 allegado mediante radicado 20241155906

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221258623 /20241118135 referente al producto LICAR® 150 mg, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos encuentra que el interesado responde auto de requerimiento del Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.

El titular certifica que “El fabricante de los productos comparadores Herclon y Herceptin es F. Hoffmann - La Roche Ltd., CH- 4070, Basilea – Suiza, corresponden al mismo producto Herceptin registrado en Colombia por Roche, por temas marcarios de Roche esta

compañía tiene comercializado el Trastuzumab bajo diferentes marcas, en el caso de Herclon es la marca registrada y utilizada para la concentración de 440 y en el caso de Herceptin para 150 mg”.

Con relación al Reporte Periódico de Seguridad (PSUR), se informa que, dado que el producto es nuevo y aún no ha iniciado su comercialización, dicho informe no está disponible.

Respecto a la consulta sobre las diferencias en los porcentajes de eventos adversos entre los grupos de tratamiento, se señala que, aunque existe una diferencia en el número absoluto de eventos adversos entre ambos grupos, esta podría atribuirse a la mayor cantidad de pacientes en el brazo de prueba. Sin embargo, el análisis estadístico indica que el valor p entre los dos grupos no es significativo para los tres tipos de trastornos evaluados.

Con respecto a la variación en el área bajo la curva en el estudio de bioequivalencia, explica que tanto la Cmax como el AUC0-336 se encuentran dentro del límite de bioequivalencia, así como otras explicaciones de carácter técnico.

Por último, aclara las concentraciones de cada uno de los productos LICAR® 150 mg y LICAR® 440 mg; así mismo, hizo las correcciones solicitadas en la información para prescribir.

La Sala considera que las respuestas brindadas atienden adecuadamente las inquietudes sobre la eficacia y seguridad del producto. En consecuencia, recomienda aprobar la información farmacológica de LICAR® 150 mg, con la siguiente información así:

Composición:

Cada vial contiene 150 mg de Trastuzumab (Vial de un solo uso)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2.

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten Carcinoma de Mama Metastásico con receptores hormonales positivos.

Cáncer de Mama Precoz (CMP): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo.

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con TRASTUZUMAB en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

Carcinoma gástrico avanzado:

TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un compuesto del platino por vía intravenosa está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

- Trastuzumab está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al trastuzumab o a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI Y RRA):

Tras la administración de la formulación I.V. de trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

- Se puede utilizar la premedicación para reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Se han referido casos de RRI y RRA graves, incluidas las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes

159

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; se puede reanudar la infusión cuando los síntomas hayan remitido.

- Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico / antipirético, como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos beta y corticosteroides.
- En raras ocasiones, estas reacciones se han asociado a un curso clínico con desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes

Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves con el uso de Trastuzumab¹⁰ por vía IV después de la comercialización.

- Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de un RRI o ser una reacción retardada.
- Así mismo se han referido casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia.
- Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar trastuzumab a estos pacientes.

Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

- Los pacientes tratados con trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática.

Estos eventos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar pacientes con riesgo cardíaco elevado, por ejemplo, pacientes con

hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción diastólica, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

- **Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con trastuzumab. En base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de trastuzumab**
- **Los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con trastuzumab. En caso de que se empleen antraciclinas se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente. Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con trastuzumab IV o trastuzumab SC.**

Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitaren la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración con trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), y ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de la ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal y como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de trastuzumab.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con trastuzumab en pacientes que presenten disfunción cardíaca.

- Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor menor al 50%, se suspenderá la administración de trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de trastuzumab, salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.
- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de trastuzumab.
- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos.
- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de trastuzumab prosiguieron el tratamiento con trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos.

Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con trastuzumab, aunque este riesgo es menor si se administra trastuzumab y antraciclinas simultáneamente.

Carcinoma de Mama Precoz (CMP):

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de trastuzumab.
- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.
- Se excluyó de los estudios clínicos con trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante:

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.
- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas.
- La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron:
 - Edad avanzada (>50 años)
 - Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%).
 - Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel.
 - Tratamiento con trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos.
 - En pacientes tratados con trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).
- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Reacciones asociadas a la perfusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión con trastuzumab las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas

reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de poscomercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones.

Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos más comunes para el medicamento de referencia están relacionados con reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, escalofríos, los cuales ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la infusión inicial. Otras reacciones relacionadas con el uso de trastuzumab incluyen náuseas, vómito, dolor en el sitio del tumor, dolor de cabeza, mareo, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia, estas reacciones suelen ser leves o moderadas y rara vez requieren la interrupción del tratamiento. Se puede utilizar acetaminofén, difenilhidramina, y meperidina, con o sin reducción de la tasa de infusión del trastuzumab. En caso de presentarse síntomas relacionados con la infusión, las dosis posteriores deben administrarse más lentamente durante 90 minutos. La infusión durante 30 minutos es apropiada si los síntomas disminuyen.

El evento adverso agudo más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión. La aparición de disfunción cardíaca puede ser una preocupación importante en la minoría de pacientes y la suspensión definitiva del trastuzumab después de cardiotoxicidad podría favorecer la recurrencia o progresión de la enfermedad. En general la terapia con trastuzumab es bien tolerada.

Reliance Life Sciences Pvt realizó estudio clínico con el trastuzumab y lo comparó con el de referencia, se incluyeron en el análisis de seguridad del estudio un total de 104 sujetos; 82 para el brazo del trastuzumab de Reliance y 22 en el brazo del trastuzumab de referencia. Hubo 55 sujetos en el brazo del trastuzumab de Reliance (67,07%) y 13 (59,09%) sujetos en el brazo de referencia con al menos un Evento Adverso Emergente (TEAE) durante el tratamiento en el estudio. En el brazo de trastuzumab de Reliance 20 sujetos (24,39%) y en el brazo Reference 8 sujetos (36,36%) presentaron al menos un TEAE relacionado con la medicación del estudio. El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon, se encontró que no era significativa la diferencia a nivel estadístico ($p > 0,05$).

Según el *Sistema de Clasificación por Órgano (SOC)* en el brazo de trastuzumab de Reliance, el Evento Adverso (TEAE) que más comúnmente se informó (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y condiciones de administración [25 (30,49%)], seguido de trastornos del sistema nervioso [22 (26,83%)], trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [17 (20,73%)], trastornos de la sangre y del sistema linfático [15 (18,29%)] y trastornos gastrointestinales [14 (17,07%)]. De igual manera en el brazo de medicamento de referencia, los TEAE más comúnmente notificados (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y con condiciones del sitio de administración [9 (40,91%)] seguidos de trastornos del sistema nervioso [4 (18,18%)], trastornos gastrointestinales [4 (18,18%)] e infecciones e infestaciones [4 (18,18%)] y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [3 (13,64%)].

En este estudio, se reportaron 16 *eventos adversos graves (SAE)*. De los cuales 8 sujetos (9,76%) en el brazo trastuzumab de Reliance y 5 sujetos (22,73%) en el brazo del medicamento de Referencia. La incidencia de SAEs fue más en Brazo del medicamento de referencia que en el brazo de trastuzumab de Reliance. Se informó un total de 5 muertes en el estudio, es decir 3 (3,66%) en el brazo del trastuzumab de Reliance y 2 (9,09%) en el brazo del medicamento de referencia. Tres (3) sujetos (3,66%) del brazo trastuzumab de Reliance y uno (4,55%) del brazo del medicamento de Referencia descontinuaron el estudio debido a un evento adverso.

Las reacciones relacionadas con la infusión y los eventos adversos relacionados con trastornos cardiovasculares se monitorizaron durante el estudio. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de eventos adversos en los dos brazos estaba en línea con el conocido perfil de fármaco de referencia (innovador). El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que no era significativa ($p > 0,05$).

En este estudio, la evaluación de la *inmunogenicidad* se realizó mediante la técnica ELISA. La evaluación del anticuerpo anti-fármaco (ADA) se realizó utilizando el kit ELISA de Krishgen biosystems. El método emplea la técnica de inmunoensayo cualitativo enzima en sandwich. Se analizó un total de 53 sujetos que recibieron trastuzumab de Reliance (44 muestras) y el producto de referencia (innovador) (8 muestras) para el título de anticuerpos. Durante el análisis, no se encontraron muestras positivas para trastuzumab de Reliance ni anticuerpos de referencia de unión a fármacos. En este estudio, no se notificaron nuevas observaciones clínicas importantes, mediadas inmunológicamente, relacionadas con la seguridad o la eficacia.

Resumen de Eventos Adversos por Tratamiento Trastuzumab de Reliance [población de seguridad (N = 82)].

02/11

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
Sujetos con al menos un evento adverso		56	68.29%	196
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		15	18.29%	24
	Anemia	7	8.54%	9
	Eosinofilia	1	1.22%	1
	Leucopenia	2	2.44%	5
	Neutropenia	6	7.32%	9
	Trombocitopenia	0	0.00%	0
Trastornos cardiacos		0	0.00%	0
	Disfunción ventricular izquierda	0	0.00%	0
Trastornos oculares		1	1.22%	1
	Diplopia	1	1.22%	1
Desórdenes gastrointestinales		14	17.07%	20
	Distensión abdominal	0	0.00%	0
	Dolor abdominal	2	2.44%	5
	Dolor abdominal superior	0	0.00%	0
	Ascitis	1	1.22%	1
	Estreñimiento	1	1.22%	1
	Diarrea	5	6.10%	5
	gastritis	2	2.44%	2
	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	2	2.44%	3
	Ulceración de la boca	0	0.00%	0

	Náusea	2	2.44%	2
	Dolor de muelas	1	1.22%	1
	Vómito	0	0.00%	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		25	30.49%	29
	Astenia	6	7.32%	6
	Dolor en el pecho	3	3.66%	3
	escalofríos	1	1.22%	1
	Muerte	3	3.66%	3
	Edema facial	1	1.22%	1
	Fatiga	1	1.22%	1
	Inflamación mucosa	0	0.00%	0
	Edema periférico	2	2.44%	2
	Dolor	4	4.88%	4
	Pirexia	8	9.76%	8
	úlceras	0	0.00%	0
Trastornos hepato biliares		1	1.22%	1
	Hepatitis	1	1.22%	1
Infecciones e infestaciones		12	14.63%	14
	Celulitis	0	0.00%	0
	Epiglotitis	1	1.22%	1
	Gastroenteritis	0	0.00%	0
	Herpes zoster	2	2.44%	2
	Absceso hepático	1	1.22%	1
Infecciones del tracto respiratorio inferior		n		
	Nasofaringitis	2	2.44%	2
	Neumonía	0	0.00%	0
	Choque séptico	0	0.00%	0
	Infección de las vías respiratorias superiores	2	2.44%	2
	Infección de las vías urinarias	3	3.66%	5
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		2	2.44%	2
	Fractura	1	1.22%	1
	Hemorragia subdural	1	1.22%	1

Investigaciones	3	3.66%	4
Calcio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
Creatinina sanguínea aumentada	0	0.00%	0
Aumento de glucosa en la sangre	1	1.22%	1
Potasio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
Aumento de la urea sanguínea	0	0.00%	0
Se ha reducido el peso	1	1.22%	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	1.22%	1
Disminución del apetito	0	0.00%	0
Hipocalcemia	1	1.22%	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	17	20.73%	24
Dolor de espalda	5	6.10%	5
Espasmos musculares	4	4.88%	5
Dolor torácico musculoesquelético	1	1.22%	1
Dolor musculoesquelético	1	1.22%	1
Mialgia	3	3.66%	3
Dolor en el cuello	1	1.22%	1
Dolor en las extremidades	7	8.54%	8
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	1	1.22%	1
Progresión de la neoplasia maligna	1	1.22%	1
Síndrome paraneoplásico	0	0.00%	0
Trastornos del sistema nervioso	22	26.83%	41
Sensación de ardor	1	1.22%	1
Dolor de cabeza	1	1.22%	1
Hipoestesia	6	7.32%	6

	Neuralgia	3	3.66%	3
	Neuropatía periférica	14	17.07%	25
	Neuralgia occipital	1	1.22%	1
	Parestesia	2	2.44%	2
	Neuropatía sensorial periférica	2	2.44%	2
Desórdenes psiquiátricos		4	4.88%	5
	Ansiedad	2	2.44%	2
	insomnio	2	2.44%	3
Trastornos renales y urinarios		0	0.00%	0
	hematuria	0	0.00%	0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		2	2.44%	2
	Dolor en el seno	1	1.22%	1
	Inflamación de los senos	1	1.22%	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		10	12.20%	12
	broncoespasmo	2	2.44%	2
	tos	5	6.10%	5
	Disnea	3	3.66%	3
	Tos productiva	1	1.22%	1
	Embolia pulmonar	1	1.22%	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		9	10.98%	12
	Alopecia	8	9.76%	10
	Eczema	1	1.22%	1
	Descoloración de la piel	1	1.22%	1
Trastornos vasculares		3	3.66%	3
	Hipertensión	2	2.44%	2
	Tromboflebitis	1	1.22%	1
N: Número de sujetos en la población; n: número de sujetos; E: número de eventos. Los porcentajes se calcularon usando el número de sujetos en la población de seguridad para cada				

tratamiento como denominador (% = $n / N * 100$)]

Estudios Toxicológicos no clínicos

Los resultados de los estudios toxicológicos realizados por Reliance Life Sciences Pvt con el Trastuzumab de Reliance no revelaron efectos tóxicos en la dosis más alta probada.

El Trastuzumab de Reliance no causó ninguna toxicidad aguda adversa en Ratones Wistar a 450 mg / Kg o en Ratones Albinos¹⁹ suizos a 900 mg / kg de peso corporal. En los estudios de dosis repetidas realizadas en ratas Wistar²⁰, la dosis más alta administrada (248 mg / Kg para ratas) fue el NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). En los conejos blancos²¹ de Nueva Zelanda, el NOAEL fue de 124 mg / Kg, que fue nuevamente la dosis más alta administrada. Los resultados del estudio de sensibilización cutánea para Trastuzumab de Reliance fueron negativos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento postcomercialización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al sistema nacional de farmacovigilancia Invima.

Para mayor información y/o reportes de Farmacovigilancia, comunicarse con: Departamento Médico – Laboratorios Legrand S.A. Bogotá - Colombia correo: farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de trastuzumab solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas tras una dosis de carga de 8 mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

Interacciones:

Agentes antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas [p. Ej., Doxorrubicina])

Se ha informado en la bibliografía sobre el riesgo de disfunción cardíaca sintomática aumenta en pacientes que recibieron trastuzumab (medicamento de referencia) en combinación con agentes quimioterapéuticos.

La incidencia y la gravedad pueden ser mayores cuando trastuzumab se utiliza con antraciclinas que contienen regímenes de quimioterapia. Para los pacientes que se

encuentran en tratamiento con trastuzumab se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Paclitaxel

Se ha informado que el paclitaxel puede elevar los niveles de fármaco de referencia. Se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil: Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con trastuzumab y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento.

Embarazo:

Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación). No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar trastuzumab durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el periodo post-comercialización se han notificado casos de, retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab.

Categoría D en el embarazo. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con trastuzumab, o si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con trastuzumab o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de trastuzumab, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos *Cynomolgus* lactantes a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 7 meses tras finalizar dicha terapia.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de trastuzumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (*ver sección Reacciones adversas*). Durante el tratamiento con trastuzumab pueden ocurrir mareos o somnolencia (*ver sección Reacciones adversas*). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la perfusión (*ver sección Precauciones y advertencias*) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Modos de uso:

- Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.
- El tratamiento con Trastuzumab únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente debe ser administrado por un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.
- Es importante revisar el etiquetado del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa) al paciente, según se prescribió.
- La formulación de trastuzumab intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante perfusión intravenosa. No utilice bolos y no mezcle con otros medicamentos.

- Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es trastuzumab y no trastuzumab emtansina.

Posología

Tratamiento Adyuvante - Adultos Cáncer de mama

Administrar de acuerdo a uno de las siguientes dosis y esquemas terapéuticos por un total de 52 semanas.

- Administración en combinación con paclitaxel, docetaxel o docetaxel/carboplatino: la dosis de inicio recomendada es de 4 mg/kg de peso durante 90 minutos. La dosis semana de mantenimiento 2mg/kg de peso en infusión por 30 minutos durante la quimioterapia por las primeras 12 semanas (Paclitaxel o docetaxel) o por 18 semanas (docetaxel/carboplatino). La dosis de mantenimiento recomendada después de una semana después de la última dosis semanal de trastuzumab, administrar trastuzumab 6 mg/kg en infusión durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas.
- Monoterapia en el plazo de 3 semanas después de completar los regímenes de quimioterapia basados en antraciclina multimodalidad comience con 8 mg/kg infundido durante 90 minutos y luego administre 6 mg/kg infundido durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas.

Cáncer de seno, tratamiento metastásico - Adultos

Pauta semanal

Comience con 4 mg/kg infundido durante 90 minutos solo o en combinación con paclitaxel, seguido de dosis semanales de 2 mg/kg infundido durante 30 min hasta la progresión de la enfermedad.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la ficha técnica de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal (BO16216) se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer gástrico metastásico - Adultos

Comience con 8 mg/kg como una infusión IV durante 90 min, luego administre 6 mg/kg infundido durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Modificación de la dosis

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con trastuzumab hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasas para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con trastuzumab, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de trastuzumab y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de trastuzumab y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8

175

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de trastuzumab (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas:

6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Forma de administración

- La dosis de inicio de trastuzumab se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso.
- La perfusión intravenosa de trastuzumab debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes perfusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión.
- La interrupción o la disminución del ritmo de la perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la perfusión cuando los síntomas disminuyan.
- Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en perfusión de 30 minutos.

En caso de Reacción durante la infusión

- Disminuir la velocidad de infusión para reacciones de infusión leve o moderada.
- Interrumpir la infusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente importante.
- Descontinuar trastuzumab en caso de reacciones severas y que amenacen la vida.

Preparación para la infusión:

- Sólo para infusión intravenosa. No para administración intravenosa en bolos.
- No mezcle ni diluya con otros medicamentos, ni administre a través de una línea IV que contenga soluciones de dextrosa.

LICAR® 150

Se proporciona en viales estériles y de un solo uso.

Se deben emplear métodos asépticos adecuados para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Se debe utilizar una técnica aséptica.

Instrucciones para la reconstitución - vial con 150 mg

1. Tomar una jeringa estéril y extraer del vial de disolvente 7.2 mL (agua estéril para inyección) que viene en la caja del producto, inyecte lentamente en el vial de trastuzumab 150 mg, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado, para obtener una solución que contiene 21 mg/mL Trastuzumab. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución, USAR exclusivamente el que viene en la caja de LICAR® 150.
2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. NO AGITAR.

La formación de una ligera espuma después de la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. El reconstituido debe estar libre de partículas visibles, clara a ligeramente opalescente, e incolora a amarillo pálido.

Los viales de trastuzumab de una dosis única se deben usar inmediatamente y las porciones usadas de viales deben ser desechadas.

No congelar la solución reconstituida. La solución reconstituida es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

LICAR® 440

Se deben emplear métodos asépticos adecuados para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Se debe utilizar una técnica aséptica.

Instrucciones para la reconstitución - vial con 440 mg

1. Tomar una jeringa estéril y extraer del vial de disolvente 20 mL (agua bacteriostática para inyección) que viene en la caja del producto, inyecte lentamente en el vial de trastuzumab 440 mg, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado, para obtener una solución multidosis que contiene 21 mg/mL trastuzumab. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución, USAR exclusivamente el que viene en la caja de LICAR® 440. En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se deben utilizar viales de dosis única.
2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. NO AGITAR.

La formación de una ligera espuma después de la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. El reconstituido debe estar libre de partículas visibles, clara a ligeramente opalescente, e incolora a amarillo pálido.

No congelar la solución reconstituida. La solución reconstituida es física y químicamente estable durante 5 semanas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

Para las viales multidosis de trastuzumab, retire el volumen apropiado de la solución de trastuzumab reconstituida y agregue a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. Antes de la administración, las bolsas de infusión deben mezclarse mediante bolsas de inversión para asegurar la mezcla completa del fármaco. Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución². La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

Condición de venta: Bajo prescripción médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2 del producto LICAR se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.2. LICAR® 440 mg

Expediente : 20221110
Radicado : 20221017203 / 20241155906
Fecha : 24/06/2024
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:

Polvo liofilizado para solución para infusión contiene trastuzumab 440mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten Carcinoma de Mama Metastásico con positividad de receptores hormonales.

Cáncer de Mama Precoz (CMP): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo.

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de TRASTUZUMAB adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado:

TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006313 emitido mediante Acta No. 08 de 2024 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 mayo de 2024 allegado mediante radicado 20241155906
- IPP versión CO – IPP – LICAR®- V001 allegado mediante radicado 20241155906

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221017203 / 20241155906 referente al producto LICAR® 440 mg, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos encuentra que el interesado responde auto de requerimiento del Acta No. 08 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.

El titular certifica que “El fabricante de los productos comparadores Herclon y Herceptin es F. Hoffmann - La Roche Ltd., CH- 4070, Basilea – Suiza, corresponden al mismo producto Herceptin registrado en Colombia por Roche, por temas marcarios de Roche esta compañía tiene comercializado el Trastuzumab bajo diferentes marcas, en el caso de Herclon es la marca registrada y utilizada para la concentración de 440 y en el caso de Herceptin para 150 mg”.

Con relación al Reporte Periódico de Seguridad (PSUR), se informa que, dado que el producto es nuevo y aún no ha iniciado su comercialización, dicho informe no está disponible.

Respecto a la consulta sobre las diferencias en los porcentajes de eventos adversos entre los grupos de tratamiento, se señala que, aunque existe una diferencia en el número absoluto de eventos adversos entre ambos grupos, esta podría atribuirse a la mayor cantidad de pacientes en el brazo de prueba. Sin embargo, el análisis estadístico indica que el valor p entre los dos grupos no es significativo para los tres tipos de trastornos evaluados.

Con respecto a la variación en el área bajo la curva en el estudio de bioequivalencia, explica que tanto la Cmax como el AUC0-336 se encuentran dentro del límite de bioequivalencia, así como otras explicaciones de carácter técnico.

Por último, aclara las concentraciones de cada uno de los productos LICAR® 150 mg y LICAR® 440 mg; así mismo, hizo las correcciones solicitadas en la información para prescribir.

La Sala considera que las respuestas brindadas atienden adecuadamente las inquietudes sobre la eficacia y seguridad del producto. En consecuencia, recomienda aprobar la información farmacológica de LICAR® 150 mg, con la siguiente información así:

Composición:

Polvo liofilizado para solución para infusión contiene trastuzumab 440mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2.

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.

- En combinación con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten Carcinoma de Mama Metastásico con receptores hormonales positivos.

Cáncer de Mama Precoz (CMP): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo.

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con TRASTUZUMAB en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

Carcinoma gástrico avanzado:

TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un compuesto del platino por vía intravenosa está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

- Trastuzumab está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al trastuzumab o a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI Y RRA):

Tras la administración de la formulación I.V. de trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

- Se puede utilizar la premedicación para reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Se han referido casos de RRI y RRA graves, incluidas las siguientes: disnea, hipotensión,

sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; se puede reanudar la infusión cuando los síntomas hayan remitido.

- Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico / antipirético, como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos beta y corticosteroides.
- En raras ocasiones, estas reacciones se han asociado a un curso clínico con desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes

Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves con el uso de Trastuzumab¹⁰ por vía IV después de la comercialización.

- Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de un RRI o ser una reacción retardada.
- Así mismo se han referido casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia.
- Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar trastuzumab a estos pacientes.

Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

- Los pacientes tratados con trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática.

Estos eventos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial

182

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

precaución al tratar pacientes con riesgo cardíaco elevado, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción diastólica, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

- Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con trastuzumab. En base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de trastuzumab**
- Los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con trastuzumab. En caso de que se empleen antraciclinas se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente. Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con trastuzumab IV o trastuzumab SC.**

Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitaban la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración con trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), y ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de la ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal y como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de trastuzumab.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con trastuzumab en pacientes que presenten disfunción cardíaca.

- Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor menor al 50%, se suspenderá la administración de trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de trastuzumab, salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.
- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de trastuzumab.
- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos.
- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de trastuzumab prosiguieron el tratamiento con trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos.

Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con trastuzumab,

aunque este riesgo es menor si se administra trastuzumab y antraciclinas simultáneamente.

Carcinoma de Mama Precoz (CMP):

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de trastuzumab.
- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.
- Se excluyó de los estudios clínicos con trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante:

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.
- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas.
- La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con

antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron:
 - Edad avanzada (>50 años)
 - Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%).
 - Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel.
 - Tratamiento con trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos.
 - En pacientes tratados con trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).
- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Reacciones asociadas a la perfusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión con trastuzumab las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los

186

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de poscomercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones.

Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos más comunes para el medicamento de referencia están relacionados con reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, escalofríos, los cuales ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la infusión inicial. Otras reacciones relacionadas con el uso de trastuzumab incluyen náuseas, vómito, dolor en el sitio del tumor, dolor de cabeza, mareo, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia, estas reacciones suelen ser leves o moderadas y rara vez requieren la interrupción del tratamiento. Se puede utilizar acetaminofén, difenilhidramina, y meperidina, con o sin reducción de la tasa de infusión del trastuzumab. En caso de presentarse síntomas

relacionados con la infusión, las dosis posteriores deben administrarse más lentamente durante 90 minutos. La infusión durante 30 minutos es apropiada si los síntomas disminuyen.

El evento adverso agudo más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión. La aparición de disfunción cardíaca puede ser una preocupación importante en la minoría de pacientes y la suspensión definitiva del trastuzumab después de cardiotoxicidad podría favorecer la recurrencia o progresión de la enfermedad. En general la terapia con trastuzumab es bien tolerada.

Reliance Life Sciences Pvt realizó estudio clínico con el trastuzumab y lo comparó con el de referencia, se incluyeron en el análisis de seguridad del estudio un total de 104 sujetos; 82 para el brazo del trastuzumab de Reliance y 22 en el brazo del trastuzumab de referencia. Hubo 55 sujetos en el brazo del trastuzumab de Reliance (67,07%) y 13 (59,09%) sujetos en el brazo de referencia con al menos un Evento Adverso Emergente (TEAE) durante el tratamiento en el estudio. En el brazo de trastuzumab de Reliance 20 sujetos (24,39%) y en el brazo Reference 8 sujetos (36,36%) presentaron al menos un TEAE relacionado con la medicación del estudio. El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon, se encontró que no era significativa la diferencia a nivel estadístico ($p > 0,05$).

Según el *Sistema de Clasificación por Órgano (SOC)* en el brazo de trastuzumab de Reliance, el Evento Adverso (TEAE) que más comúnmente se informó (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y condiciones de administración [25 (30,49%)], seguido de trastornos del sistema nervioso [22 (26,83%)], trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [17 (20,73%)], trastornos de la sangre y del sistema linfático [15 (18,29%)] y trastornos gastrointestinales [14 (17,07%)]. De igual manera en el brazo de medicamento de referencia, los TEAE más comúnmente notificados (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y con condiciones del sitio de administración [9 (40,91%)] seguidos de trastornos del sistema nervioso [4 (18,18%)], trastornos gastrointestinales [4 (18,18%)] e infecciones e infestaciones [4 (18,18%)] y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [3 (13,64%)].

En este estudio, se reportaron 16 *eventos adversos graves (SAE)*. De los cuales 8 sujetos (9,76%) en el brazo trastuzumab de Reliance y 5 sujetos (22,73%) en el brazo del medicamento de Referencia. La incidencia de SAEs fue más en Brazo del medicamento de referencia que en el brazo de trastuzumab de Reliance. Se informó un total de 5 muertes en el estudio, es decir 3 (3,66%) en el brazo del trastuzumab de Reliance y 2 (9,09%) en el brazo del medicamento de referencia. Tres (3) sujetos (3,66%) del brazo trastuzumab de Reliance y uno (4,55%) del brazo del medicamento de Referencia descontinuaron el estudio debido a un evento adverso.

Las reacciones relacionadas con la infusión y los eventos adversos relacionados con trastornos cardiovasculares se monitorizaron durante el estudio. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de eventos adversos en los dos brazos

estaba en línea con el conocido perfil de fármaco de referencia (innovador). El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que no era significativa ($p > 0,05$).

En este estudio, la evaluación de la *inmunogenicidad* se realizó mediante la técnica ELISA. La evaluación del anticuerpo anti-fármaco (ADA) se realizó utilizando el kit ELISA de Krishgen biosystems. El método emplea la técnica de inmunoensayo cualitativo enzima en sandwich. Se analizó un total de 53 sujetos que recibieron trastuzumab de Reliance (44 muestras) y el producto de referencia (innovador) (8 muestras) para el título de anticuerpos. Durante el análisis, no se encontraron muestras positivas para trastuzumab de Reliance ni anticuerpos de referencia de unión a fármacos. En este estudio, no se notificaron nuevas observaciones clínicas importantes, mediadas inmunológicamente, relacionadas con la seguridad o la eficacia.

Resumen de Eventos Adversos por Tratamiento Trastuzumab de Reliance [población de seguridad (N = 82)].

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
Sujetos con al menos un evento adverso		56	68.29%	196
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		15	18.29%	24
	Anemia	7	8.54%	9
	Eosinofilia	1	1.22%	1
	Leucopenia	2	2.44%	5
	Neutropenia	6	7.32%	9
	Trombocitopenia	0	0.00%	0
Trastornos cardiacos		0	0.00%	0
	Disfunción ventricular izquierda	0	0.00%	0
Trastornos oculares		1	1.22%	1
	Diplopia	1	1.22%	1
Desórdenes gastrointestinales		14	17.07%	20
	Distensión abdominal	0	0.00%	0
	Dolor abdominal	2	2.44%	5
	Dolor abdominal superior	0	0.00%	0
	Ascitis	1	1.22%	1
	Estreñimiento	1	1.22%	1
	Diarrea	5	6.10%	5
	gastritis	2	2.44%	2

189

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	2	2.44%	3
	Ulceración de la boca	0	0.00%	0
	Náusea	2	2.44%	2
	Dolor de muelas	1	1.22%	1
	Vómito	0	0.00%	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		25	30.49%	29
	Astenia	6	7.32%	6
	Dolor en el pecho	3	3.66%	3
	escalofríos	1	1.22%	1
	Muerte	3	3.66%	3
	Edema facial	1	1.22%	1
	Fatiga	1	1.22%	1
	Inflamación mucosa	0	0.00%	0
	Edema periférico	2	2.44%	2
	Dolor	4	4.88%	4
	Pirexia	8	9.76%	8
	úlceras	0	0.00%	0
Trastornos hepatobiliares		1	1.22%	1
	Hepatitis	1	1.22%	1
Infecciones e infestaciones		12	14.63%	14
	Celulitis	0	0.00%	0
	Epiglotitis	1	1.22%	1
	Gastroenteritis	0	0.00%	0
	Herpes zoster	2	2.44%	2
	Absceso hepático	1	1.22%	1
Infecciones del tracto respiratorio inferior		n		
	Nasofaringitis	2	2.44%	2
	Neumonía	0	0.00%	0
	Choque séptico	0	0.00%	0
	Infección de las vías respiratorias superiores	2	2.44%	2
	Infección de las vías urinarias	3	3.66%	5
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		2	2.44%	2

	Fractura	1	1.22%	1
	Hemorragia subdural	1	1.22%	1
Investigaciones		3	3.66%	4
	Calcio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
Creatinina sanguínea aumentada		0	0.00%	0
	Aumento de glucosa en la sangre	1	1.22%	1
	Potasio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
	Aumento de la urea sanguínea	0	0.00%	0
	Se ha reducido el peso	1	1.22%	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		1	1.22%	1
	Disminución del apetito	0	0.00%	0
	Hipocalcemia	1	1.22%	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		17	20.73%	24
	Dolor de espalda	5	6.10%	5
	Espasmos musculares	4	4.88%	5
	Dolor torácico musculoesquelético	1	1.22%	1
	Dolor musculoesquelético	1	1.22%	1
	Mialgia	3	3.66%	3
	Dolor en el cuello	1	1.22%	1
	Dolor en las extremidades	7	8.54%	8
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		1	1.22%	1
	Progresión de la neoplasia maligna	1	1.22%	1
	Síndrome paraneoplásico	0	0.00%	0
Trastornos del sistema nervioso		22	26.83%	41
	Sensación de ardor	1	1.22%	1

	Dolor de cabeza	1	1.22%	1
	Hipoestesia	6	7.32%	6
	Neuralgia	3	3.66%	3
	Neuropatía periférica	14	17.07%	25
	Neuralgia occipital	1	1.22%	1
	Parestesia	2	2.44%	2
	Neuropatía sensorial periférica	2	2.44%	2
Desórdenes psiquiátricos		4	4.88%	5
	Ansiedad	2	2.44%	2
	insomnio	2	2.44%	3
Trastornos renales y urinarios		0	0.00%	0
	hematuria	0	0.00%	0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		2	2.44%	2
	Dolor en el seno	1	1.22%	1
	Inflamación de los senos	1	1.22%	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		10	12.20%	12
	broncoespasmo	2	2.44%	2
	tos	5	6.10%	5
	Disnea	3	3.66%	3
	Tos productiva	1	1.22%	1
	Embolia pulmonar	1	1.22%	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		9	10.98%	12
	Alopecia	8	9.76%	10
	Eczema	1	1.22%	1
	Descoloración de la piel	1	1.22%	1
Trastornos vasculares		3	3.66%	3
	Hipertensión	2	2.44%	2
	Tromboflebitis	1	1.22%	1

N: Número de sujetos en la población; n: número de sujetos; E: número de eventos. Los porcentajes se calcularon usando el número de sujetos en la población de seguridad para cada tratamiento como denominador ($\% = n / N * 100$)

Estudios Toxicológicos no clínicos

Los resultados de los estudios toxicológicos realizados por Reliance Life Sciences Pvt con el Trastuzumab de Reliance no revelaron efectos tóxicos en la dosis más alta probada.

El Trastuzumab de Reliance no causó ninguna toxicidad aguda adversa en Ratas Wistar a 450 mg / Kg o en Ratones Albinos¹⁹ suizos a 900 mg / kg de peso corporal. En los estudios de dosis repetidas realizadas en ratas Wistar²⁰, la dosis más alta administrada (248 mg / Kg para ratas) fue el NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). En los conejos blancos²¹ de Nueva Zelanda, el NOAEL fue de 124 mg / Kg, que fue nuevamente la dosis más alta administrada. Los resultados del estudio de sensibilización cutánea para Trastuzumab de Reliance fueron negativos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento postcomercialización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al sistema nacional de farmacovigilancia Invima.

Para mayor información y/o reportes de Farmacovigilancia, comunicarse con: Departamento Médico – Laboratorios Legrand S.A. Bogotá - Colombia correo: farmacovigilancia@laboratorioslegrand.com

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de trastuzumab solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas tras una dosis de carga de 8 mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

Interacciones:

Agentes antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas [p. Ej., Doxorrubicina])

Se ha informado en la bibliografía sobre el riesgo de disfunción cardíaca sintomática aumenta en pacientes que recibieron trastuzumab (medicamento de referencia) en combinación con agentes quimioterapéuticos.

La incidencia y la gravedad pueden ser mayores cuando trastuzumab se utiliza con antraciclinas que contienen regímenes de quimioterapia. Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con trastuzumab se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Paclitaxel

Se ha informado que el paclitaxel puede elevar los niveles de fármaco de referencia. Se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil: Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con trastuzumab y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento.

Embarazo:

Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación). No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar trastuzumab durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el periodo post-comercialización se han notificado casos de, retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab.

Categoría D en el embarazo. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con trastuzumab, o si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con trastuzumab o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de trastuzumab, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos *Cynomolgus* lactantes a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 7 meses tras finalizar dicha terapia.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de trastuzumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección *Reacciones adversas*). Durante el tratamiento con trastuzumab pueden ocurrir mareos o somnolencia (ver sección *Reacciones adversas*). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la perfusión (ver sección *Precauciones y advertencias*) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Modos de uso:

- Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.
- El tratamiento con Trastuzumab únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente debe ser administrado por un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.
- Es importante revisar el etiquetado del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa) al paciente, según se prescribió.
- La formulación de trastuzumab intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante perfusión intravenosa. No utilice bolos y no mezcle con otros medicamentos.

- Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es trastuzumab y no trastuzumab emtansina.

Posología

Tratamiento Adyuvante - Adultos Cáncer de mama

Administrar de acuerdo a uno de las siguientes dosis y esquemas terapéuticos por un total de 52 semanas.

- Administración en combinación con paclitaxel, docetaxel o docetaxel/carboplatino: la dosis de inicio recomendada es de 4 mg/kg de peso durante 90 minutos. La dosis semana de mantenimiento 2mg/kg de peso en infusión por 30 minutos durante la quimioterapia por las primeras 12 semanas (Paclitaxel o docetaxel) o por 18 semanas (docetaxel/carboplatino). La dosis de mantenimiento recomendada después de una semana después de la última dosis semanal de trastuzumab, administrar trastuzumab 6 mg/kg en infusión durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas.
- Monoterapia en el plazo de 3 semanas después de completar los regímenes de quimioterapia basados en antraciclina multimodalidad comience con 8 mg/kg infundido durante 90 minutos y luego administre 6 mg/kg infundido durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas.

Cáncer de seno, tratamiento metastásico - Adultos

Pauta semanal

Comience con 4 mg/kg infundido durante 90 minutos solo o en combinación con paclitaxel, seguido de dosis semanales de 2 mg/kg infundido durante 30 min hasta la progresión de la enfermedad.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la ficha técnica de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal (BO16216) se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer gástrico metastásico - Adultos

Comience con 8 mg/kg como una infusión IV durante 90 min, luego administre 6 mg/kg infundido durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Modificación de la dosis

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con trastuzumab hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasas para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con trastuzumab, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de trastuzumab y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de trastuzumab y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8

197

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de trastuzumab (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas:

6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Forma de administración

- La dosis de inicio de trastuzumab se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso.
- La perfusión intravenosa de trastuzumab debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes perfusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión.
- La interrupción o la disminución del ritmo de la perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la perfusión cuando los síntomas disminuyan.
- Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en perfusión de 30 minutos.

En caso de Reacción durante la infusión

- Disminuir la velocidad de infusión para reacciones de infusión leve o moderada.
- Interrumpir la infusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente importante.
- Descontinuar trastuzumab en caso de reacciones severas y que amenacen la vida.

Preparación para la infusión:

- Sólo para infusión intravenosa. No para administración intravenosa en bolos.
- No mezcle ni diluya con otros medicamentos, ni administre a través de una línea IV que contenga soluciones de dextrosa.

LICAR® 150

Se proporciona en viales estériles y de un solo uso.

Se deben emplear métodos asépticos adecuados para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Se debe utilizar una técnica aséptica.

Instrucciones para la reconstitución - vial con 150 mg

3. Tomar una jeringa estéril y extraer del vial de disolvente 7.2 mL (agua estéril para inyección) que viene en la caja del producto, inyecte lentamente en el vial de trastuzumab 150 mg, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado, para obtener una solución que contiene 21 mg/mL Trastuzumab. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución, USAR exclusivamente el que viene en la caja de LICAR® 150.
4. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. NO AGITAR.

La formación de una ligera espuma después de la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. El reconstituido debe estar libre de partículas visibles, clara a ligeramente opalescente, e incolora a amarillo pálido.

Los viales de trastuzumab de una dosis única se deben usar inmediatamente y las porciones usadas de viales deben ser desechadas.

No congelar la solución reconstituida. La solución reconstituida es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

LICAR® 440

Se deben emplear métodos asépticos adecuados para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Se debe utilizar una técnica aséptica.

Instrucciones para la reconstitución - vial con 440 mg

3. Tomar una jeringa estéril y extraer del vial de disolvente 20 mL (agua bacteriostática para inyección) que viene en la caja del producto, inyecte lentamente en el vial de trastuzumab 440 mg, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado, para obtener una solución multidosis que contiene 21 mg/mL trastuzumab. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución, USAR exclusivamente el que viene en la caja de LICAR® 440. En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se deben utilizar viales de dosis única.
4. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. NO AGITAR.

La formación de una ligera espuma después de la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. El reconstituido debe estar libre de partículas visibles, clara a ligeramente opalescente, e incolora a amarillo pálido.

No congelar la solución reconstituida. La solución reconstituida es física y químicamente estable durante 5 semanas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

Para las viales multidosis de trastuzumab, retire el volumen apropiado de la solución de trastuzumab reconstituida y agregue a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. Antes de la administración, las bolsas de infusión deben mezclarse mediante bolsas de inversión para asegurar la mezcla completa del fármaco. Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución². La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

Condición de venta: Bajo prescripción médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2 del producto LICAR se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.3 ATENFE®

Expediente : 20242648
Radicado : 20221272986 / 20231172962 / 20241122973
Fecha : 20/05/2024
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S

Composición:

Adalimumab 100 mg / mL:

Cada jeringa prellenada con una dosis única de 0,4 ml contiene: 40 mg
Cada jeringa prellenada con una dosis única de 0,8 ml contiene: 80 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

INDICACIONES para ATENFE® 40 (40 mg / 0,4 mL) Jeringa prellenada con dispositivo de seguridad y con dispositivo de Autoinyección:

Artritis reumatoide

Adalimumab en combinación con metotrexato, está indicado para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato haya sido insuficiente.
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Adalimumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Adalimumab en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más FAME. Adalimumab puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en pacientes a partir de 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Adalimumab está indicado para el tratamiento de adultos con EA activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Adalimumab está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por elevada Proteína C Reactiva y / o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Artritis psoriásica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME haya sido insuficiente. Se ha demostrado que adalimumab reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad y que mejora la función física de los pacientes.

Psoriasis

Adalimumab está indicado para el tratamiento del psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

Psoriasis pediátrica en placas

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidradenitis supurativa (HS)

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la HS activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de HS (ver secciones 5.1 y 5.2).

Enfermedad de Crohn

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional,

incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional con corticoesteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

Uveítis

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

INDICACIONES para ATENFE® 80 (80 mg / 0,8 mL) Jeringa prellenada con dispositivo de seguridad y con dispositivo de Autoinyección:

Artritis reumatoide

Adalimumab en combinación con metotrexato, está indicado para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato haya sido insuficiente.
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Adalimumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Psoriasis

Adalimumab está indicado para el tratamiento del psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

Hidradenitis supurativa (HS)

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la HS activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa.

Enfermedad de Crohn

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional con corticoesteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

Uveítis

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024003747 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.2.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario o en la modalidad importar y vender.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión: ATENFE 40 / ATENFE 80: Versión 12 / ATENFE 40 Fecha de actualización 08/05/2024 allegado mediante respuesta auto con radicado No. 20241122973
- Información para prescribir versión: ATENFE 40 / ATENFE 80: Fecha de revisión junio 2023, allegada mediante alcance al radicado No. 20231172962.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241122973 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2024003747 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 Numeral 3.2.1 SEMNNIMB para Adalimumab 100 mg / mL solución inyectable (Atenfe®) Así mismo, solicita aprobación inserto versión: ATENFE 40 / ATENFE 80: Versión 12 / ATENFE 40 Fecha de actualización 08/05/2024 allegado mediante respuesta auto con Radicado No. 20241122973 y información para prescribir versión: ATENFE 40 / ATENFE 80: Fecha de revisión junio 2023, allegada mediante alcance al Radicado No. 20231172962. La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Adalimumab 100 mg / mL:

Cada jeringa prellenada con una dosis única de 0,4 ml contiene: 40 mg

Cada jeringa prellenada con una dosis única de 0,8 ml contiene: 80 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

INDICACIONES para ATENFE® 40 (40 mg / 0,4 mL) Jeringa prellenada con dispositivo de seguridad y con dispositivo de Autoinyección:

Artritis reumatoide

Adalimumab en combinación con metotrexato, está indicado para:

205

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato haya sido insuficiente.
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Adalimumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Adalimumab en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más FAME. Adalimumab puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes menores de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en pacientes a partir de 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Adalimumab está indicado para el tratamiento de adultos con EA activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Adalimumab está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por elevada Proteína C Reactiva y / o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Artritis psoriásica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME haya sido insuficiente. Se ha demostrado que adalimumab reduce la progresión del daño en las articulaciones

periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad y que mejora la función física de los pacientes.

Psoriasis

Adalimumab está indicado para el tratamiento del psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

Psoriasis pediátrica en placas

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidradenitis supurativa (HS)

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la HS activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa.

Enfermedad de Crohn

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional con corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

Uveítis

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

INDICACIONES para ATENFE® 80 (80 mg / 0,8 mL) Jeringa prellenada con dispositivo de seguridad y con dispositivo de Autoinyección:

Artritis reumatoide

Adalimumab en combinación con metotrexato, está indicado para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato haya sido insuficiente.
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Adalimumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Psoriasis

Adalimumab está indicado para el tratamiento del psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para un tratamiento sistémico.

Hidradenitis supurativa (HS)

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la HS activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa.

Enfermedad de Crohn

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a un tratamiento, completo y adecuado, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para dichos tratamientos.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional con corticoesteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

Uveítis

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Adalimumab. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, la monitorización se debe continuar durante este periodo.

El tratamiento con Adalimumab no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab en pacientes que han estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que han viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o áreas endémicas de micosis, como histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis (ver Otras infecciones oportunistas)

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Adalimumab deben ser estrechamente monitorizados y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Adalimumab debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva o sepsis, y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de adalimumab en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones incluido el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, de origen bacteriano, micobacteriano, fúngicas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y pneumocistis en pacientes en tratamiento con adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis, incluyendo reactivación y tuberculosis de nueva aparición, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Las notificaciones incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, es decir, diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una valoración médica detallada del paciente con antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización y resultados de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab.

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento debe ser cuidadosamente considerado.

Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento con una profilaxis anti-tuberculosa antes de comenzar el tratamiento con Adalimumab y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso de profilaxis anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Adalimumab en pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos a pesar de un resultado negativo en la prueba para la tuberculosis y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento.

A pesar de la profilaxis para la tuberculosis, se han producido casos de reactivación de la misma en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con adalimumab.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, apatía) durante o después del tratamiento con Adalimumab.

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, en pacientes en tratamiento con adalimumab. Estas infecciones no se han identificado de forma sistemática en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF lo que ha originado retrasos en el tratamiento apropiado, en ocasiones con consecuencias mortales.

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección fúngica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concommitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de Adalimumab. El diagnóstico y la administración de tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia previa en el cuidado de pacientes con infecciones fúngicas invasivas.

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF (Factor de necrosis tumoral), incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (por ejemplo, antígeno de superficie positivo), en algunos casos con desenlace mortal. Se debe analizar una posible infección previa con VHB en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. Para aquellos pacientes con análisis positivo para infección de hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Se monitorizarán estrechamente los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización del tratamiento en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Adalimumab. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Adalimumab e iniciar un tratamiento anti- viral efectivo con el tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF incluyendo adalimumab se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben considerar con precaución el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con Adalimumab. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales. Antes del inicio del tratamiento con Adalimumab y de forma regular durante el tratamiento se debe realizar una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa para valorar trastornos desmielinizantes centrales pre- existentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves asociadas a adalimumab fueron raras durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de adalimumab. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Adalimumab e iniciar el tratamiento apropiado.

Inmunosupresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no se observó evidencia de descenso de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T, B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades neoplásicas malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno post-autorización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia, y otras enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se ha notificado la aparición de enfermedades neoplásicas malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y jóvenes adultos (hasta 22 años de edad) tratados con agentes antagonistas del TNF (inicio del tratamiento $\leq$ 18 años), incluyendo adalimumab en el entorno post- autorización.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representan una variedad de enfermedades neoplásicas malignas e incluyen cánceres raros normalmente asociados con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab. Estos casos raros de linfoma de células T cursan con una progresión muy agresiva y por lo general mortal de la enfermedad. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. El riesgo potencial de la combinación de azatioprina o 6- mercaptopurina y Adalimumab debe

ser cuidadosamente considerado. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades neoplásicas malignas o en los que el tratamiento con adalimumab continúe tras desarrollar una enfermedad neoplásica maligna. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Adalimumab.

En todos los pacientes, y particularmente en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunosupresor extensivo o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Adalimumab. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades neoplásicas malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades neoplásicas malignas por fumar en exceso.

Con los datos disponibles actualmente se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Se debe cribar para displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante el curso de la enfermedad a todos los pacientes con colitis ulcerosa que presenten un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o con colangitis esclerosante primaria), o que tengan antecedentes de displasia o carcinoma de colon. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. Se han descrito con adalimumab reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Adalimumab. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Adalimumab.

Vacunas

En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23- valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

En pacientes pediátricos se recomienda, si es posible, una actualización del calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab.

Los pacientes en tratamiento con Adalimumab pueden ser vacunados, excepto con vacunas de microorganismos vivos. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (p.ej., vacuna BCG) a lactantes expuestos a adalimumab en el útero durante los 5 meses siguientes a la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con adalimumab. Adalimumab debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). Adalimumab está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con Adalimumab debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Adalimumab puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con adalimumab sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Adalimumab y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Adalimumab.

Administración concomitante de FAMES biológicos o antagonistas del TNF.

En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra.

Basándose en el posible incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, y otras interacciones farmacológicas potenciales, no se recomienda la administración concomitante de adalimumab con otros FAMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF.

Cirugía

La experiencia de seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de eliminación de adalimumab. Los pacientes tratados con Adalimumab que requieran cirugía, deben controlarse muy de cerca por la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia de seguridad en los pacientes a los que se les ha practicado una artroplastia, mientras estaban en tratamiento con adalimumab, es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora ni causa las estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de infecciones graves en sujetos mayores de 65 años (3,7 %) tratados con Adalimumab fue mayor que para aquellos menores de 65 años (1,5 %). Algunas de dichas infecciones tuvieron un resultado mortal. Se debe prestar una atención particular con relación al riesgo de infecciones cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica Ver “Vacunas” arriba.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (EA y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, HS y uveítis. Los datos están basados en ensayos pivotaes controlados que abarcaron 6.089 pacientes tratados con adalimumab y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotaes fue 5,9 % para los pacientes tratados con adalimumab y 5,4 % para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del

cuerpo contra infecciones y cáncer. Se han notificado también en asociación con el uso de adalimumab infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se enumeran según la clasificación por órganos y por sistemas de MedDRA y frecuencia en la Tabla 7: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones.

Tabla 7: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), Infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), Infección de oídos, Infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), Infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), Infecciones fúngicas, Infecciones de las articulaciones

	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), Infecciones bacterianas, Infecciones oculares, Diverticulitis ¹⁾
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), Neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma**, Neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), Melanoma**
	Raras	Leucemia ¹⁾
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾ , Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del Sistema inmunológico*	Frecuentes	Hipersensibilidad, Alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis ¹⁾ , Vasculitis
	Raras	Anafilaxia ¹⁾
Trastornos del metabolismo	Muy frecuentes	Incremento de lípidos
y de la nutrición	Frecuentes	Hipopotasemia, Incremento de ácido úrico, Sodio plasmático anormal, Hipocalcemia, Hiperglucemia, Hipofosfatemia, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión) Ansiedad, Insomnio

Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), Migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ¹⁾ , Temblor, Neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, Conjuntivitis, Blefaritis, Hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopia
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, Tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ¹⁾ , Arritmia, Insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, Rubor, Hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, Oclusión vascular arterial, Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	Asma, Disnea, Tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar ¹⁾ , Enfermedad pulmonar intersticial, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Neumonitis, Derrame pleural ¹⁾
	Raras	Fibrosis pulmonar ¹⁾
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, Dispepsia, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, Disfagia, Edema facial
	Raras	Perforación intestinal ¹⁾
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, Esteatosis hepática, Incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, Reactivación de la hepatitis B ¹⁾ , Hepatitis autoinmune ¹⁾

	No conocida	Fallo hepático ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash (incluyendo rash exfoliativo)
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹⁾ , Urticaria, Aumento de moratones (incluyendo púrpura), Dermatitis (incluyendo eccema), Onicoclasia, Hiperhidrosis, Alopecia ¹⁾ , Prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, Cicatrices
	Raras	Eritema multiforme ¹⁾ , Síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , Angioedema ¹⁾ , Vasculitis cutánea ¹⁾ , Reacción liquenoide en la piel ¹⁾
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis
	Raros	Lupus eritematoso sistémico
		Síndrome similar al lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, Hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, Edema, Pirexia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), Presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), Incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	No conocida	Aumento de peso ²⁾
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

*Se incluye información adicional otras secciones.

**incluyendo los estudios de extensión abierta.

1) incluyendo los datos de notificaciones espontáneas

2) El cambio medio de peso desde el inicio para adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

El mecanismo que subyace a este efecto no está claro, pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad de los pacientes con HS en tratamiento semanal con adalimumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis en tratamiento con adalimumab en semanas alternas fue consistente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, el 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra- pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, pneumocystis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6

222

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, EA, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, HS, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con adalimumab fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la Semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de $ALT \geq 3$ SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de $ALT \geq 3$ SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la $ALT \geq 3$ SLN en los ensayos de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a 4 años de edad.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de $ALT \geq 3$ SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos Fase 3 de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se observaron aumentos de la $ALT \geq 3$ sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de $ALT \geq 3$ SLN en un 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8% de los pacientes del grupo control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en los ensayos clínicos fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la Semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6% de los pacientes del grupo control, en pacientes con HS con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En los ensayos clínicos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición media de 166,5 días y 105,0 días para pacientes en tratamiento con adalimumab y pacientes control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 2,4% de los pacientes en tratamiento con adalimumab y en un 2,4% en los pacientes control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N= 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 1,1% (1/93) de los pacientes.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de fallo hepático, así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el periodo de pos comercialización.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

Sobredosis

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada

Interacciones:

Adalimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica tratados con adalimumab tanto en monoterapia como con metotrexato de forma concomitante. Cuando se administró adalimumab junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior en comparación con el uso como monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab.

La administración conjunta de adalimumab y anakinra no está recomendada.

La administración conjunta de adalimumab y abatacept no está recomendada

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Adalimumab debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para Adalimumab. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. A los pacientes tratados con Adalimumab se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Adalimumab si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Durante el tratamiento con Adalimumab, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (por ejemplo, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

PARA ATENFE® 40 (40 mg / 0,4 mL) JERINGA PRELLENADA CON DISPOSITIVO DE SEGURIDAD Y CON DISPOSITIVO DE AUTOINYECCIÓN:

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con Adalimumab.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Adalimumab. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con Adalimumab 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica normalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe reconsiderar en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario la interrupción del tratamiento, por ejemplo, antes de una cirugía o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles sugieren que cuando se vuelve a iniciar el tratamiento con adalimumab tras una interrupción de 70 días de duración o superior, se obtiene una respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al observado antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con EA, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA y para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de Adalimumab para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada a Adalimumab 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en

pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis. Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hidradenitis suppurativa (HS)

La pauta posológica recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con HS es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab. Durante el tratamiento con Adalimumab se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis suppurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Adalimumab 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación inicial recomendado de Adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Adalimumab. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Adalimumab 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Adalimumab no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab en monoterapia. El tratamiento con Adalimumab se puede iniciar en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con Adalimumab.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Adalimumab se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 1. Dosis de Adalimumab para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del paciente	Pauta Posológica
10 kg hasta < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento se debe reconsiderar cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

No hay un uso relevante de adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con artritis asociada a entesitis en pacientes a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Adalimumab se administra en semanas alternas en inyección por vía subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Adalimumab para pacientes con artritis asociada a entesitis

Peso del paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

No se ha estudiado el uso de adalimumab en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante

No hay un uso relevante de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de AS y artritis psoriásica.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con psoriasis pediátrica en placas desde los 4 a los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 3. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

Peso del paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 kg	-
≥ 30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar de forma cuidadosa en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

En el caso de que esté indicado el retratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas ha sido evaluada durante una media de 13 meses.

No existe una recomendación de uso específica para adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Hidradenitis supurativa en adolescentes (a partir de 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de Adalimumab es de 80 mg en la Semana 0 seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1 mediante inyección subcutánea.

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada a Adalimumab 40 mg en semanas alternas, se puede considerar un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab. Durante el tratamiento con Adalimumab se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Adalimumab según proceda.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de hidradenitis supurativa no es relevante.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 4. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	- 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2* En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: - 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	
≥ 40 kg	- 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: - 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2	40 mg en semanas alternas

* Las presentaciones disponibles son: solución inyectable en jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de 40 mg, solución inyectable en jeringa prellenada en auto-inyector de 40 mg y solución inyectable en jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento de la dosis:

< 40 kg: 20 mg cada semana

≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación de enfermedad de Crohn no es relevante.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 5. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento Comienza en la semana 4*
< 40 kg	- 80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) Y - 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg)	40 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	- 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y - 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día)	80 mg en semanas alternas

* Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Adalimumab deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo

El uso de Adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 6. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del Paciente	Pauta Posológica
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato

Cuando se inicie la terapia con Adalimumab, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de

empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños menores de 6 años.

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

Forma de administración:

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto.

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y en jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

PARA ATENFE® 80 (80 mg / 0,8 mL) JERINGA PRELLENADA CON DISPOSITIVO DE SEGURIDAD:

El tratamiento con Adalimumab debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de aquellas indicaciones autorizadas para Adalimumab. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. A los pacientes tratados con Adalimumab se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Adalimumab si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario.

Durante el tratamiento con Adalimumab, se deben optimizar otros tratamientos concomitantes (por ejemplo, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección

235

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con Adalimumab.

Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Adalimumab. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato.

En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta con Adalimumab 40 mg en semanas alternas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica normalmente se alcanza dentro de las 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento se debe reconsiderar en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis

La posología recomendada de Adalimumab para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Tras 16 semanas, los pacientes con una respuesta inadecuada a Adalimumab 40 mg en semanas alternas se pueden beneficiar de un incremento de la dosis a 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento semanal con 40 mg u 80 mg cada dos semanas se debe reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada tras el incremento de la dosis. Si se alcanza una respuesta adecuada con 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir posteriormente a 40 mg en semanas alternas.

Hidradenitis supurativa (HS)

La pauta posológica recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con HS es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab. Durante el tratamiento con Adalimumab se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Adalimumab 40 mg semanalmente u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Enfermedad de Crohn

La pauta de dosificación inicial recomendado de Adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0 seguido de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede cambiar la posología a 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día), siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.

Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Adalimumab. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con Adalimumab 40 mg en semanas alternas, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la Semana 4, puede ser beneficioso continuar con un tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La dosis de inducción recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg en la Semana 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2 (administrada mediante dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas mediante inyección por vía subcutánea.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta con 40 mg en semanas alternas puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Adalimumab no debería continuarse en pacientes que no respondan dentro de este período de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con adalimumab en monoterapia. El tratamiento con Adalimumab se puede iniciar en combinación con corticoesteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticoesteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con Adalimumab.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

Psoriasis pediátrica en placas

Se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños de 4 a 17 años para la psoriasis en placas. La dosis recomendada de Adalimumab es de un máximo de 40 mg por dosis.

Hidradenitis supurativa en adolescentes (a partir de 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

No hay ensayos clínicos con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir de modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de Adalimumab es de 80 mg en la Semana 0 seguida de 40 mg en semanas alternas comenzando en la Semana 1 mediante inyección subcutánea.

En pacientes adolescentes con una respuesta inadecuada a Adalimumab 40 mg en semanas alternas, se puede considerar un incremento de la dosis a 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab. Durante el tratamiento con Adalimumab se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo.

Si se necesita interrumpir el tratamiento, se puede reintroducir Adalimumab según proceda.

Se debe evaluar periódicamente el balance beneficio/riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

El uso de adalimumab en niños menores de 12 años para la indicación de hidradenitis supurativa no es relevante.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes con enfermedad de Crohn desde los 6 hasta los 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

Tabla 1. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 kg	- 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2* En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: - 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	
≥ 40 kg	- 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario una respuesta más rápida al tratamiento siendo conscientes de que el riesgo de los efectos adversos podrían aumentarse con el uso de una dosis de inducción mayor, puede usarse la siguiente dosis: - 160 mg en la semana 0 y 80 en la semana 2	40 mg en semanas alternas

* **ATENFE** solo está disponible en jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de 40 mg, jeringa prellenada en auto-inyector de 40 mg y jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de 80 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Pacientes que tengan una respuesta insuficiente pueden beneficiarse de un aumento de la dosis:

≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan respondido en la semana 12.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación de enfermedad de Crohn no es relevante.

Adalimumab solo está disponible en jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de 40 mg, jeringa prellenada en auto-inyector de 40 mg y jeringa prellenada con dispositivo de seguridad de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con aAdalimumab que ofrezcan esta opción.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 2). Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento Comienza en la semana 4*
< 40 kg	- 80 mg en la semana 0 (administrados como una inyección de 80 mg) Y - 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg)	40 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	- 160 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 80 mg en un día o una inyección de 80 mg al día en dos días consecutivos) y - 80 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 80 mg)	80 mg en semanas alternas

* Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Adalimumab deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo.

El uso de Adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea.

En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 3. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del Paciente	Pauta Posológica
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato

Cuando se inicie la terapia con Adalimumab, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes ≥ 30 kg una semana antes de

empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños menores de 6 años.

No hay un uso relevante de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

Forma de administración:

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea. Las instrucciones completas para su uso se describen en el prospecto

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg, pluma precargada de 40 mg y en jeringa precargada de 80 mg. Por tanto, no es posible administrar Adalimumab a pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deberán utilizar otros productos con adalimumab que ofrezcan esta opción.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10 y 8.1.13.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión: ATENFE 40 / ATENFE 80: Versión 12 08/05/2024 allegado mediante respuesta auto con Radicado No. 20241122973 y la información para prescribir versión: ATENFE 40 / ATENFE 80: Fecha de revisión junio 2023, allegada mediante alcance al Radicado No. 20231172962

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.3 del producto ATENFE se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al

grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.4 PEGISTRIM®

Expediente : 20213795
Radicado : 20211220995 / 20241047486 / 20241278101
Fecha : 28/02/2024
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.

Composición:

Cada 0,6 ml contiene 6 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011870 emitido mediante Acta No. 08 de 2022 numeral 3.2.1., SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario o en la modalidad importar y vender.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión LU04303203-01 allegado mediante radicado No. 20241278101

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2022, numeral 3.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar por aspectos de Farmacovigilancia que se detallarán en el acto administrativo.

Siendo las 16:00 del día 25 de febrero de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual